

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

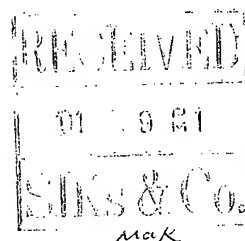
INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 29 March 2001 (29.03.01)		
Applicant's or agent's file reference A01405MA		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/JP00/06400	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)	
		Priority date (day/month/year) 20 September 1999 (20.09.99)
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, CA, CN, CZ, DE, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CR, CU, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW,
MX, MZ, PT, SD, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" **before the expiration of 30 months from the priority date** before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed **until 31 months from the priority date** for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer: J. Zahra</p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	---



PATENT COOPERATION TREATY

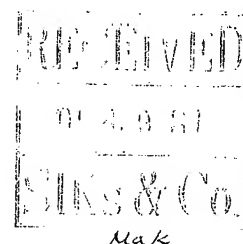
From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 29 March 2001 (29.03.01)		
Applicant's or agent's file reference A01405MA		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP00/06400	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)	Priority date (day/month/year) 20 September 1999 (20.09.99)
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AU, KP, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 29 March 2001 (29.03.01) under No. WO 01/21182

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

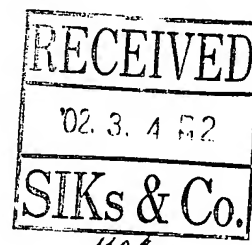
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
Kyobashi Nisshoku Building
8th Floor
8-7, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 21 February 2002 (21.02.02)	
Applicant's or agent's file reference A01405MA	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/06400	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al	

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP,CA,CN,KP,NO,RO,SK,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP,EA,AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CH,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NZ,PL,PT,RU,SD,SE,SG,SI,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW,OA

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer M. OUCHOUKHI Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---



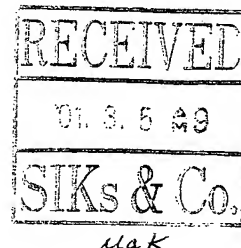
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year)

22 February 2001 (22.02.01)

Applicant's or agent's file reference

A01405MA

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/JP00/06400

International filing date (day/month/year)

20 September 2000 (20.09.00)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO.,LTD
164, Shimokasuya
Isehara-shi, Kanagawa 259-1143
Japan
(for all designated States except US)

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO.,LTD
164, Shimokasuya
Isehara-shi, Kanagawa 259-1143
Japan
(for JP)

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Susumu Kubo

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
Kyobashi Nisshoku Building
8th Floor
8-7, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 25 juin 2001 (25.06.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A01405MA	
International application No. PCT/JP00/06400	International filing date (day/month/year) 20 septembre 2000 (20.09.00)

1. The following indications appeared on record concerning:	
<input type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor
<input checked="" type="checkbox"/> the agent	<input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address 1) IMAMURA, Masazumi 2) SHIOZAWA, Hisao 3) KAMATA, Junji 4) AIHARA, Makoto 5th Floor, KRF Bldg. 5-5, Kyobashi 1-chome Chuo-ku, Tokyo 104-0031 Japan	State of Nationality
	State of Residence
	Telephone No. 03-3271-1331
	Facsimile No. 03-3271-1410
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:	
<input type="checkbox"/> the person	<input type="checkbox"/> the name
<input checked="" type="checkbox"/> the address	<input type="checkbox"/> the nationality
<input type="checkbox"/> the residence	
Name and Address 1) IMAMURA, Masazumi 2) SHIOZAWA, Hisao 3) KAMATA, Junji 4) AIHARA, Makoto Kyobashi Nisshoku Building 8th Floor 8-7, Kyobashi 1-chome Chuo-ku Tokyo 104-0031 Japan	State of Nationality
	State of Residence
	Telephone No. 03-3538-5680
	Facsimile No. 03-3538-5686
3. Further observations, if necessary:	
4. A copy of this notification has been sent to:	
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Susumu Kubo
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 29 March 2001 (29.03.01)	
International application No.: PCT/JP00/06400	Applicant's or agent's file reference: A01405MA
International filing date: 20 September 2000 (20.09.00)	Priority date: 20 September 1999 (20.09.99)
Applicant: TAKADA, Shigeo et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

27 October 2000 (27.10.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election
- ☒
- was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference A01405MA	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/06400	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)	Priority date (day/month/year) 20 September 1999 (20.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/765, A61P 3/00, 43/00		
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.	
<input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).	
These annexes consist of a total of _____ sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27 October 2000 (27.10.00)	Date of completion of this report 10 September 2001 (10.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06400

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06400

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	10-20	YES
	Claims	1-9	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-20	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1 [JP, 6-336427, A (Global Art K.K.), 6 December, 1994 (06.12.94) (Family: none), [Abstract], [0038], [0039]] and document 2 [JP, 5-310581, A (Koken K.K.), 22 November, 1993 (22.11.93) (Family: none), [Abstract], [0038], [0039]] describe that a cyclic and/or chainlike polylactic acid mixture has a physical strength recovering action. So, the physical strength increasing agent containing a cyclic and/or chainlike polylactic acid mixture of claims 1-9 does not appear to be novel, since it is described in documents 1 and 2.

The subject matters of claims 10-20 relate to (1) supplemental food containing said physical strength increasing agent and (2) a glycogen accumulating agent containing a cyclic and/or chainlike polylactic acid mixture, and they are not described in document 1 or 2.

However, letting supplemental food contain a physical strength increasing agent is usually practiced, and document 3 [WO, 98-39977, A1 (Kao Corp.), 17 September, 1998 (17.09.98), & EP, 970615, A1, Abstract] describes that the effect of increasing physical strength can be obtained with the accumulation of glycogen. So, a person skilled in the art could have easily predicted and actually confirmed that the physical strength increasing action of the physical strength increasing agent of document 1 or 2 can be obtained with the accumulation of glycogen. Hence, the subject matters of claims 9-20 do not appear to involve an inventive step.



(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 3 月 29 日 (29.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/21182 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/765, A61P 3/00, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/06400
- (22) 国際出願日: 2000 年 9 月 20 日 (20.09.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平11/265755 1999 年 9 月 20 日 (20.09.1999) JP
特願2000/214529 2000 年 7 月 14 日 (14.07.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 天藤製薬株式会社 (AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.) [JP/JP]; 〒620-0932 京都府福知山市笹尾町995 Kyoto (JP).
- (71) 出願人 (日本についてのみ): 東海教育産業株式会社 (TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD) [JP/JP]; 〒259-1143 神奈川県伊勢原市下粕屋164 Kanagawa (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ): 高田繁生
- (TAKADA, Shigeo) [JP/JP]; 〒259-1112 神奈川県伊勢原市東富岡517-2 Kanagawa (JP). 長戸康和 (NAGATO, Yasukazu) [JP/JP]; 〒243-0122 神奈川県厚木市森の里2-20-12 Kanagawa (JP). 山村雅一 (YAMAMURA, Masaichi) [JP/JP]; 〒243-0122 神奈川県厚木市森の里2-28-11 Kanagawa (JP). 村上正裕 (MURAKAMI, Masahiro) [JP/JP]; 〒620-0055 京都府福知山市篠尾新町3-100 エル・アルカサル703 Kyoto (JP). 岩垣丞恒 (IWAGAKI, Suketsune) [JP/JP]; 〒257-0028 神奈川県秦野市東田原497-6 Kanagawa (JP). 新居利広 (ARAI, Toshihiro) [JP/JP]; 〒243-0804 神奈川県厚木市関口115-1 ダイアパレス本厚木308 Kanagawa (JP). 寺尾保 (TERAO, Tamotsu) [JP/JP]; 〒259-0112 神奈川県中郡大磯町国府新宿504-15 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.); 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,

[続葉有]

(54) Title: PHYSICAL STRENGTH ENHANCING AGENTS AND GLYCOGEN ACCUMULATION PROMOTING AGENTS

(54) 発明の名称: 体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤

(57) Abstract: Physical strength enhancing agents which are efficacious in enhancing the motor ability of those who want to develop stamina such as sportpersons and players; and substances by which the amount of glycogen accumulated in the liver and/or muscle can be elevated. Namely, physical strength enhancing agents which contain a mixture of cyclic and/or chainlike polylactic acids having a degree of condensation of 3 to 20; and glycogen accumulation promoting agents which contain a mixture of cyclic and/or chainlike polylactic acids having a degree of condensation of 3 to 20.

(57) 要約:

本発明の目的は、スポーツ愛好家又はスポーツ選手等の運動持久力の向上を目指す人の運動能力を高めるのに有効である体力増進剤を提供すること、並びに肝臓および／または筋肉内におけるグリコーゲンの蓄積量を増大することができる物質を提供することである。本発明によれば、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤、並びに縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むグリコーゲン蓄積促進剤が提供される。

P C T

国際予備審査報告


(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 21 SEP 2001

WIPO

出願人又は代理人 の書類記号 A01405MA	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/06400	国際出願日 (日.月.年) 20.09.00	優先日 (日.月.年) 20.09.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61K31/765, A61P3/00, 43/00		
出願人 (氏名又は名称) 天藤製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
 - II ☐ 優先権
 - III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - IV ☐ 発明の単一性の欠如
 - V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - VI ☐ ある種の引用文献
 - VII ☐ 国際出願の不備
 - VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 27.10.00	国際予備審査報告を作成した日 10.09.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 瀬下 浩 	4C 9284
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)



I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | | | |
|-------------------------------------|---|-------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| | | | | |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| | | | | |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| | | | | |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲 10-20

有

請求の範囲 1-9

無

進歩性(IS)

請求の範囲

有

請求の範囲 1-20

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

有

請求の範囲 1-20

無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1(JP, 6-336427, A(グローバルアート株式会社)06.12月.1994(06.12.94)(ファミリーなし)の【要約】、【0038】、【0039】、文献2(JP, 5-310581, A(興研株式会社)22.11月.1993(22.11.93)(ファミリーなし)の【要約】、【0038】、【0039】には、環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が体力回復作用を有することが記載されていることから、請求の範囲1-9の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤は文献1、2に記載されており、新規性を有しない。

請求の範囲10-20は、上記体力増進剤を含む補助食品、環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むグリコーゲン蓄積剤に関するものであり、文献1、2に記載はない。

しかし、体力増進剤を補助食品に含有させることは通常行われることであり、文献3(WO, 98/39977, A1(花王株式会社)17.9月.1998(17.09.98)&EP, 970615, A1)のAbstractには、グリコーゲン蓄積により体力増進効果が得られることが記載されていることから、文献1、2の体力増進剤の体力増進作用がグリコーゲン蓄積により得られることを予測して、実際に確認することは当業者が容易になし得ることである。よって、請求の範囲9-20は進歩性を有しない。



(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 3 月 29 日 (29.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/21182 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/765, A61P 3/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06400

(22) 国際出願日: 2000 年 9 月 20 日 (20.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/265755 1999 年 9 月 20 日 (20.09.1999) JP
特願2000/214529 2000 年 7 月 14 日 (14.07.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 天藤製薬株式会社 (AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.) [JP/JP]; 〒620-0932 京都府福知山市笹尾町995 Kyoto (JP).

(71) 出願人 (日本についてのみ): 東海教育産業株式会社 (TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD) [JP/JP]; 〒259-1143 神奈川県伊勢原市下粕屋164 Kanagawa (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高田繁生

(TAKADA, Shigeo) [JP/JP]; 〒259-1112 神奈川県伊勢原市東富岡517-2 Kanagawa (JP). 長戸康和 (NAGATO, Yasukazu) [JP/JP]; 〒243-0122 神奈川県厚木市森の里2-20-12 Kanagawa (JP). 山村雅一 (YAMAMURA, Masaichi) [JP/JP]; 〒243-0122 神奈川県厚木市森の里2-28-11 Kanagawa (JP). 村上正裕 (MURAKAMI, Masahiro) [JP/JP]; 〒620-0055 京都府福知山市篠尾新町3-100 エル・アルカサル703 Kyoto (JP). 岩垣丞恒 (IWAGAKI, Suketsune) [JP/JP]; 〒257-0028 神奈川県秦野市東田原497-6 Kanagawa (JP). 新居利広 (ARAI, Toshihiro) [JP/JP]; 〒243-0804 神奈川県厚木市関口115-1 ダイアパレス本厚木308 Kanagawa (JP). 寺尾保 (TERAO, Tamotsu) [JP/JP]; 〒259-0112 神奈川県中郡大磯町国府新宿504-15 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.); 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,

[続葉有]

(54) Title: PHYSICAL STRENGTH ENHANCING AGENTS AND GLYCOGEN ACCUMULATION PROMOTING AGENTS

(54) 発明の名称: 体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤

(57) Abstract: Physical strength enhancing agents which are efficacious in enhancing the motor ability of those who want to develop stamina such as sportspersons and players; and substances by which the amount of glycogen accumulated in the liver and/or muscle can be elevated. Namely, physical strength enhancing agents which contain a mixture of cyclic and/or chainlike polylactic acids having a degree of condensation of 3 to 20; and glycogen accumulation promoting agents which contain a mixture of cyclic and/or chainlike polylactic acids having a degree of condensation of 3 to 20.

(57) 要約:

本発明の目的は、スポーツ愛好家又はスポーツ選手等の運動持久力の向上を目指す人の運動能力を高めるのに有効である体力増進剤を提供すること、並びに肝臓および／または筋肉内におけるグリコーゲンの蓄積量を増大することができる物質を提供することである。本発明によれば、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤、並びに縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むグリコーゲン蓄積促進剤が提供される。

WO 01/21182 A1



PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

添付公開書類:

— 国際調査報告書

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤

技術分野

本発明は、運動選手用の補助食品 (supplement) 等として有用な体力増進剤およびグリコーゲン蓄積促進剤に関する。より詳細には本発明は、特定の縮合度を有するポリ乳酸混合物を有効成分として含む体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤に関する。

背景技術

近年、運動生理学や栄養生理学等の分野において持久力、筋力、運動能力等の体力の向上を目的とした食事指導が各種スポーツ選手に行われるようになってきている。例えば、蛋白質は筋力の強化に必要であり、脂肪や炭水化物は重要なエネルギー源である。さらに骨強化にはカルシウム摂取が必要であり、ヘモグロビンの構成成分である鉄は、酸素の体内輸送に極めて重要な役割を果たしている。例えば、高脂肪食によってエネルギー産生能が向上し、効率の良いエネルギー代謝の確立を促すことができること、特に単価不飽和脂肪酸の有効性が報告されており、あるいは高蛋白食摂取時に高い運動能力が得られるといった報告などがある。

また近年、様々な成分が、免疫能や代謝機能の調節に関与することが知られるようになり、各種栄養剤に利用されるようになってきた。例えばアルギニンは、乳児にとって準必須アミノ酸といわれる成分であり、体内では蛋白質が代謝されて生成する有毒なアンモニアを解毒するのに必要であるほか、ポリアミンの前駆物質としても機能すること、筋肉代謝に関与すること、体内で窒素利用効率改善効果のあること及び免疫賦活作用等が知られている。

また、グルタミンは骨格筋アミノ酸プールの50～60%、血漿アミノ酸プールの約20%を占めるアミノ酸であり、小腸上皮細胞では主要なエネルギー源で

あるといわれている。又、グルタミン欠乏は腸管萎縮の原因ともいわれ、免疫系への影響も示唆されている。このため、近年経腸栄養剤や輸液の分野で注目され、利用に関する技術が開示されている（特開平 2-119762 号公報、特開平 3-264525 号公報、特開平 5-236909 号公報）。さらに、スポーツ生理学の分野でもグルタミンが注目され、運動によって消費されたグリコーゲン補充や疲労時の免疫能の回復に効果のあることが示されている（吉田匡央、月刊フードケミカル、1997 年 10 月、46）。

さらに、体力増進剤や疲労回復剤として、民間療法的に様々な動植物のエキス等を用いた健康食品が数多く出回っているが、日常に多食されているものは少なく、多量かつ長期的に摂った場合の安全性については確認されていない。

また、医薬品としては、特定された有効成分を高度に濃縮したもの及び化学的に合成したものが使用され、治療効果は明確に現れるが、副作用の危険性も考えられる。健康食品や補助食品等では副作用の危険性よりも、長期摂取における安全性を優先させるべきである。

グリコーゲンは、グルコースから成るホモ多糖であるグルカンの一種であり、動物の貯蔵多糖としてほとんどの細胞に顆粒状態で広く分布しているが、特に肝臓および筋肉に豊富に存在している。肝臓のグリコーゲンは生体のエネルギー源となる一方、また筋肉のグリコーゲンは筋収縮のエネルギー供給源となり、両者の役割は異なる。

グリコーゲンの生合成経路では、グルコースから出発し、グルコース 6-リン酸、グルコース 1-リン酸を経て UDP グルコースとなり、グリコーゲンシンターゼによってグリコーゲンのプライマーに取り込まれ、その繰り返しにより糖鎖の伸長がなされ、また α -1, 4-グルカン分枝酵素によって α 1 \rightarrow 6 結合の分枝の形成がなされる。

一方、グリコーゲンの代謝経路では、グルコースホスホリラーゼによってグリコーゲンから先ずグルコース 1-リン酸が生じ、肝臓ではグルコース 6-リン酸を経てグルコースになってから血液中に放出される。また、筋肉その他の組織で

はグルコース 6-リン酸からフルクトース 6-リン酸に変換されて解糖系に入るか、あるいはグルコース 6-リン酸はペントースリン酸回路にも入る。

上述のようにグリコーゲンの分解物は各器官のエネルギー源になることから、肝臓および／または筋肉におけるグリコーゲンの蓄積量を増大させることは、疲労の回復、運動能力の向上などを含め、多様な観点から望ましいと言える。

従って、肝臓および／または筋肉におけるグリコーゲンの蓄積を促進させるのに有用な医薬を開発する必要があった。

これまでの研究により、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物は、抗悪性腫瘍剤として（特開平 9-227388 号公報および特開平 10-130153 号公報）、また癌患者の QOL 改善剤として（特願平 11-39894 号明細書；日本癌治療学会誌第 33 巻第 3 号第 493 頁）有用であることが報告されている。しかしながら、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物が運動選手に及ぼす影響については報告されていない。特に、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物が、運動選手の持久力の向上、即ち、運動時の体力、持久力の向上に寄与するかどうか、並びに肝臓および／または筋肉におけるグリコーゲンの蓄積量を増大させることができるかどうかは全く不明であった。

発明の開示

本発明の目的は、スポーツ愛好家又はスポーツ選手等の運動持久力の向上を目指す人の運動能力を高めるのに有効である体力増進剤、並びに上記体力増進剤を利用した補助食品を提供することである。

本発明の別の目的は、肝臓および／または筋肉内におけるグリコーゲンの蓄積量を増大することができる物質、並びに当該物質を含む医薬または補助食品を提供することである。

本発明のさらに別の目的は、生体適合性が高く、比較的安価な原料を用いた体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤を提供することである。

本発明者らは、上記目的を達成することを目的として、縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を、学生の長距離選手に一定期間投与し、各選手のトレーニング量、体重変化、並びに幾つかの生理学的パラメーターを測定した。その結果、ポリ乳酸混合物を投与した選手の方が、持久性トレーニングに対する抵抗性が向上し、運動記録が向上することが判明した。さらに、本発明者らは、環状乳酸オリゴマーをマウスに与えた場合に筋肉および肝臓におけるグリコーゲン蓄積量が有意に増大することを見出した。本発明はこれらの知見に基づいて完成したものである。

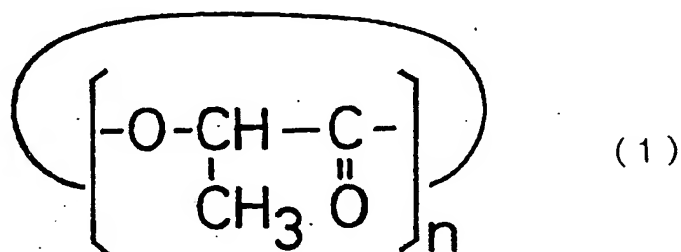
即ち、本発明によれば、縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤が提供される。

本発明の体力増進剤は、例えば、運動選手の持久力の維持又は向上のため、あるいは疲労回復のために使用される。

本発明の別の側面によれば、縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むグリコーゲン蓄積促進剤が提供される。

本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、例えば、疲労回復、筋肉の運動能力の増進または患者の QOL 改善のため、あるいは肉質改善のために使用される。

本発明で用いる縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は好ましくは、下記一般式 (1)：



(式中、n は 3 ～ 20 の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを含む。

好ましくは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸は実質的に L-乳酸から成る。

本発明で用いる縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物としては、例えば、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2 ～ 3 の 25 ～ 50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2 ～ 3 の 90 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分を使用できる。脱水縮合は好ましくは窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行うことができ、逆相カラムクロマトグラフィーは好ましくは ODS カラムクロマトグラフィーにより行うことができる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤としては、縮合度 3 ～ 20 の鎖状乳酸オリゴマーを実質的に含まないものが好ましい。

本発明のさらに別の側面によれば、上記した本発明による体力増進剤またはグリコーゲン蓄積促進剤を含む健康食品または補助食品が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、体力増進剤、グリコーゲン蓄積促進剤、又はそれらを含む補助食品の製造における、縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の有効量をヒトなどの哺乳動物に投与することを含む、体力を増進するための方法またはグリコーゲンの蓄積を促進する方法が提供される。

図面の簡単な説明

図 1 は、本実施例で行った試験の実施方法を示す図である。

図 2 は、CPL 投与 3 週間のトレーニング量と体重の変化を示す図である。

図 3 は、体重の日内変化を示す図である。

図 4 は、合宿 30 日後の plasma lipid の変化を示す図である。

図 5 は、赤血球脂質の変化を示す図である。

図 6 は、plasma particle image を示す図である。

図 7 は、対照群と CPL 投与群における plasma particle の比較を示す図であ

る。

図 8 は、C D 5 6 によるNK細胞の比率 (%) を示す図である。

図 9 は、運動中および回復期におけるエネルギー消費量の経時的変化を示す図である。

図 1 0 は、運動中および回復期における呼吸商の経時的変化を示す図である。

図 1 1 は、C P L 投与の前後におけるエネルギー消費量の変化を示す図である。

図 1 2 は、タイムトライアル後の血中乳酸濃度の変化を示す図である。

図 1 3 は、C P L 投与の前後におけるエネルギー消費量の変化を示す図である。

図 1 4 は、本明細書の製造例 1 で得られたポリ乳酸混合物の質量スペクトルを示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様および実施方法について詳細に説明する。

本発明の体力増進剤およびグリコーゲン蓄積促進剤は、縮合度 3 ~ 2 0 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含むものである。

本発明の体力増進剤は、好ましくは、運動選手の持久力の維持又は向上のために、あるいは一般的に疲労回復のために広く使用することができる。

本発明の体力増進剤は、特に好ましくは長距離選手等の持久力を必要とする運動選手に投与することによってその効果を発揮できる。長距離選手の持久性トレーニングは例えば 2 1 k m / 日であるが、2 カ月間の合宿期間等では 4 0 ~ 6 0 k m / 日のトレーニングが負荷される。このようなトレーニングストレスに耐えられるか否かは長距離選手にとって重要な問題である。

例えばトレーニングストレスに対する抵抗性の指標の一つとして挙げられる体重変動では持久性能力 (1 0 , 0 0 0 m) の高い選手では体重減少が少なく、体重変化量はこの指標となり得る。

本発明の縮合度 3 ~ 2 0 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤を摂取すると、トレーニング期間中における体重減少が少なく、体重回復も

速いことから、運動選手の持久力の維持又は向上のために有用であると考えられる。

さらに、体力増進剤を摂取すると、体重減少が少なく体重回復も速いのみならず、ナチュラルキラー（NK）細胞の有意な増加が認められ、免疫系が賦活化されることが判明した。これらの結果より、本発明の体力増進剤は、疲労回復、特に運動選手の疲労回復のために使用することができる。

本発明のグリコーゲン蓄積促進剤の具体的な使用例としては、例えば、以下の（１）～（４）に記載するような利用が考えられる。しかし、以下の使用例は単なる例示にすぎず、グリコーゲンの蓄積の促進を目的とする限り、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤の使用目的は何ら限定されるものではない。

（１）疲労の原因の一つとして、筋肉および／または肝臓のグリコーゲンの枯渇が挙げられるので、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を、例えば、ドリンク剤として日常的に摂取することによって体内のグリコーゲン蓄積量を増やすことができ、これにより疲労を軽減または回復することができる。即ち、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を摂取することにより、疲労を感じることなく働ける労働時間の延長が可能であり、また疲労により能率低下の軽減や事故の発生の防止を達成することができる。従って、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、疲労回復のために有用である。

（２）筋肉中のグリコーゲン蓄積量を増やすことは運動選手の記録向上に不可欠である。筋肉中のグリコーゲン蓄積量を増やすための方法として種々の方法が提案されているが、一般的には困難であった。本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を摂取することによって、さらに好ましくは運動と併用して本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を摂取することによって、容易、安全、且つ効果的に筋肉のグリコーゲンの蓄積量を増やすことが可能であり、これにより運動選手の記録向上に貢献できる。特に本発明のグリコーゲン蓄積促進剤の有効成分である環状乳酸オリゴマーは生体適合性の高い乳酸を構成成分としているため、禁止薬物の使用に該当することなく安全に使用できることを特徴とする。従って、本発明のグリコーゲン

蓄積促進剤は、筋肉の運動能力の増進のために有用である。

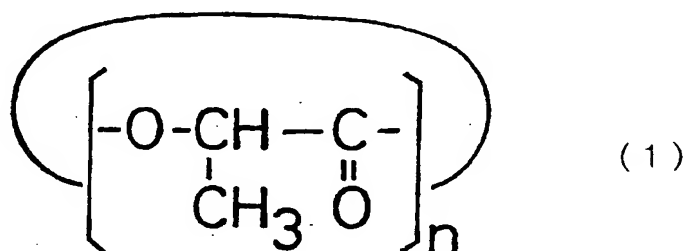
(3) 癌（特には末期癌）患者において悪液質を引き起こす物質の一つとしてインターロイキン6が知られている。インターロイキン6は肝臓のグリコーゲン量を大きく減少させ、これにより患者のQOL (Quality of Life) は低下していた。本発明のグリコーゲン蓄積促進剤をこれらの患者に投与することによって、肝臓グリコーゲンの蓄積量の増大、或いは少なくとも肝臓グリコーゲンの減少の抑制を達成することが可能であり、これにより患者のQOLの改善を達成できる。従って、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、患者のQOL改善のために有用である。

(4) 新鮮な魚介類および畜産物ほどグリコーゲン含有量が多く、美味しいことが一般的に知られている。本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を利用して繁殖魚介類や畜産物のグリコーゲン含有量を増すことによって養殖魚介類や畜産物の肉質を改善し、それにより味の向上を達成することが可能である。従って、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、肉質改善のために有用である。

本発明の体力増進剤、グリコーゲン蓄積促進剤、並びにこれらを含む補助食品においては、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が有効成分として用いられる。

本明細書で言う「ポリ乳酸混合物」とは、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸が任意の割合で存在する混合物を意味する。即ち、「混合物」という用語は、縮合度3～20の何れかを有するポリ乳酸の混合物であることを意味すると同時に、環状および鎖状のポリ乳酸の混合物を含む概念としても用いられる。このような「ポリ乳酸混合物」は、本明細書中以下に述べるように、乳酸を脱水縮合し、適当な方法で精製することにより得ることができる。なお、本明細書では便宜上「ポリ乳酸混合物」という用語を用いたが、この中には一定の縮合度を有する環状のポリ乳酸または一定の縮合度を有する鎖状のポリ乳酸といった単一成分から成るポリ乳酸も含まれる。

縮合度とは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸単位の数意味する。例えば、環状のポリ乳酸は下記の構造式を有することが推測されるが、式中の n が縮合度を表す（即ち、 $n = 3 \sim 20$ ）。



本明細書で単に「乳酸」と称する場合、この乳酸には L-乳酸、D-乳酸またはこれらの任意の割合の混合物の全てが包含される。本発明においては好ましくは、乳酸は実質的に L-乳酸から成る。ここで言う「実質的に」とは、ポリ乳酸混合物中における L-乳酸単位の比率〔即ち、 $(\text{L-乳酸単位数} / \text{L-乳酸単位数} + \text{D-乳酸単位数}) \times 100$ 〕が、例えば 70% 以上、好ましくは 80% 以上、より好ましくは 85% 以上、さらに好ましくは 90% 以上、特に好ましくは 95% 以上であることを意味する。なお、ポリ乳酸混合物中における L-乳酸単位の比率は、出発物質として使用する乳酸中に存在する L-乳酸と D-乳酸の比率に依存する。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤は、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むことを特徴とし、好ましくは環状のポリ乳酸混合物を少なくとも含むものである。鎖状のポリ乳酸混合物を含有する場合、その含有量は特に限定されるものではないが、全ポリ乳酸混合物に対して、好ましくは 50 重量% 以下、より好ましくは 40 重量% 以下、さらに好ましくは 30 重量% 以下、さらに好ましくは 20 重量% 以下、例えば 10 重量% 以上 20 重量% である。

また、本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤は鎖状乳酸オリゴマーを実質的に含まない場合もある。本明細書で言う「実質的に含まない」とは、鎖状のポリ乳酸混合物の含有量が、全ポリ乳酸混合物に対して 10 重量% 未満、よ

り好ましくは5重量%未満、さらに好ましくは3重量%未満であることを意味する。

縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、特開平9-227388号公報、特開平10-130153号公報、または特願平11-39894号明細書（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）などに記載の製造方法により得ることができる。

より具体的には、例えば、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、下記の方法Aにより得ることができる。

方法A：

先ず、乳酸（好ましくは、実質的にL-乳酸から成る乳酸）を不活性雰囲気下で脱水縮合させる。不活性雰囲気としては、例えば、窒素ガス、アルゴンガスなどが挙げられるが、窒素ガスを用いるのが好ましい。

脱水縮合反応は、常圧～1 mmHg程度の減圧下、110～210℃、好ましくは130～190℃の温度で行われるが、段階的減圧および段階的昇温によって行うのが特に好ましい。反応時間は適宜設定できるが、例えば1～20時間反応を行うことができる。段階的減圧および段階的昇温を用いる場合には、反応時間を2以上から成る部分的な反応時間に分け、それぞれの部分において圧力と温度を設定して反応を行う。段階的減圧を用いる場合は、例えば、常圧→150 mmHg→3 mmHgと減圧することができ、段階的昇温を用いる場合は、例えば、145℃→155℃→185℃と昇温することができる。実際には、これらを組み合わせて、例えば、145℃で常圧で3時間、145℃で150 mmHgで3時間、155℃で3 mmHgで3時間そして185℃で3 mmHgで1.5時間反応を行うことができる。

次いで、この脱水縮合反応により得られた反応混合物にエタノールおよびメタノールを加え、濾過して濾液を乾燥してエタノールおよびメタノール可溶分が得

られる。即ち、本明細書で言う「エタノールおよびメタノール可溶分」とはエタノールとメタノールの混合液に可溶な画分を意味する。なお、エタノールおよびメタノール可溶分を得る際には、脱水縮合反応の反応混合物をエタノールおよびメタノールと混合するが、その際のエタノールとメタノールの比率は適宜設定することができ、例えばエタノール：メタノール＝１：９である。なお、反応混合物にエタノールとメタノールを添加する順番、方法などは限定されず、適宜選択することができ、例えば、脱水縮合反応の反応混合物に先ずエタノールを添加し、次いでメタノールを添加することができる。

上記で得られたエタノール・メタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィー、特にオクタデシルシラン（ODS）カラムを用いたクロマトグラフィーに付し、まずpH 2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離する画分を除去し、次いでpH 2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液、好ましくは99重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離してくる画分を採取すると、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が得られる。

上記のようにして得られた環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、水酸化ナトリウムなどのアルカリ物質で中和し、減圧乾燥後、常法により下記に述べるような所望の形態に製剤化することができる。

本発明で用いる縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を製造するための別法としては、例えば、特願平11-265715号明細書に記載された方法（方法Bとする）または特願平11-265732号明細書に記載された方法（方法Cとする）を挙げることができる（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）。以下、方法Bおよび方法Cについて具体的に説明する。

方法B：

この方法は、ラクチド（3，6-ジメチル-1，4-ジオキサソ-2，5-ジオン）をRYMe（式中、Rは脂肪族基、芳香族基、置換又は未置換のシリル基、

又は乳酸アミド基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONH}_2$ 基を示し、Yは酸素原子、イオウ原子、又は NR' を示し、ここで R' は水素原子、脂肪族基または芳香族基を示し、Meはアルカリ金属)で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることによって環状乳酸オリゴマーを製造する方法である。

本明細書において脂肪族炭化水素基は、直鎖状、分枝鎖状、環状またはこれらの組み合わせの何れでもよく、また飽和でも不飽和のものでもよく、炭素数は1～12、好ましくは1～6である。脂肪族炭化水素基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、オクチル、ドデシル等の鎖状(直鎖および分枝鎖の両方を含む)のアルキル基、並びにシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)を挙げることができる。

本明細書において芳香族炭化水素基は、アルキル基などの置換基を有していてもよいアリール基、アリールアルキル基が包含され、炭素数は6～12、好ましくは6～10である。アルキル基などの置換基を有していてもよいアリール基としては、フェニル、トリル、ナフチル等が挙げられ、アリールアルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

置換又は未置換のシリル基における置換基としては、脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基などが挙げられ、置換シリル基の具体例としては、トリメチルシリル基、トリフェニルシリル基又は t -ブチルジメチルシリル基などが挙げられる。

Meで表されるアルカリ金属としては、リチウム、ナトリウムまたはカリウムなどが挙げられ、好ましくはリチウムである。

R Y Me で表されるアルカリ金属化合物は、 n -ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属に $\text{R}'-\text{Y H}$ (式中、 R' は脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基を示し、Yは酸素原子又はイオウ原子を示す)を反応させることによって得ることができる。

具体的には、 $\text{R}'-\text{Y H}$ で表されるアルコール化合物またはチオール化合物を適当な溶媒(例えば、無水テトラヒドロフランまたは無水ジエチルエーテルなど

のエーテル系溶媒など)に溶解した溶液に、アルコール化合物またはチオール化合物とほぼ等しい当量の n -ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属を添加し、攪拌することで反応を行うことができる。

反応は低温(例えば -78°C)で数分～1時間程度行えばよい。

ラクチド(3,6-ジメチル-1,4-ジオキサソ-2,5-ジオン)を、アルカリ金属化合物(RYMe)の存在下で反応させて本発明で用いる環状乳酸オリゴマーを製造する際には、上記で得たアルカリ金属化合物を含む反応混合物に、適当な溶媒(例えば、無水テトラヒドロフランなど)中のラクチド溶液を添加して、攪拌することによって環状乳酸オリゴマーを製造することができる。

アルカリ金属化合物(RYMe)とラクチドの使用量はモル比で1:1～1:10、好ましくは1:2～1:5程度であり、例えば、1:3または1:4である。

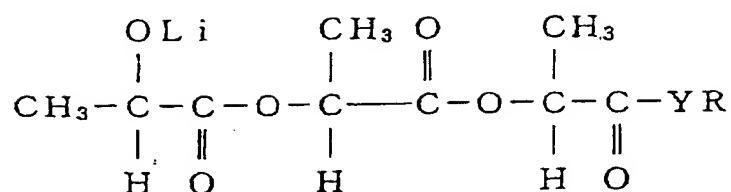
反応温度は -78°C ～室温である。反応は、 -78°C の温度で開始し、徐々に室温にまで昇温させるように実施するのが好ましい。また、反応圧力は特に限定されず、好ましくは常圧である。

上記したようにこの反応は、好ましくは溶媒の存在下で実施される。反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒が好ましく、例えば、エーテル系溶媒(無水テトラヒドロフランまたは無水ジエチルエーテルなど)等を用いることができる。

反応は、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行うのが好ましい。

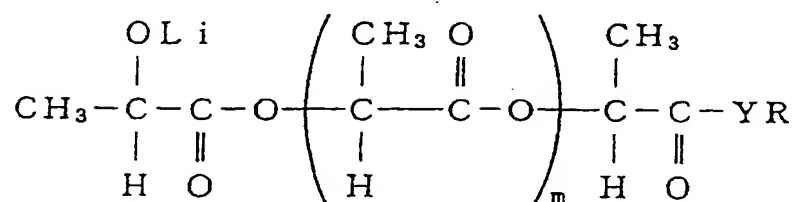
上記した本発明で用いる環状乳酸オリゴマーの生成反応のメカニズムについて、以下において更に説明する。但し、本発明はこの理論に拘束されることはなく、本発明においてはこのメカニズムとは異なる反応で生成した環状乳酸オリゴマーを使用してもよい。

前記反応(以下、アルカリ金属がLiである場合を例にして説明する)では、まず、リチウム化合物とラクチドとが反応して、下記一般式



(式中、Y及びRは前記と同じ意味を有する)

で表される鎖状乳酸誘導体が生成し、この化合物にラクチドが反応して、下記一般式：



(式中、mは1から21の数を示す、Y及びRは前記と同じ意味を有する)

で表される鎖状乳酸オリゴマーが生成し、この化合物は、それからRYLiが脱離し、環化し、これにより、前記一般式(1)の環状乳酸オリゴマーが生成するものと考えられる。

前記のようにして得られる乳酸オリゴマーの組成(即ち、環状乳酸オリゴマーと鎖状乳酸オリゴマーの混合比率)は、反応助剤として用いるアルカリ金属化合物によって変動する。アルカリ金属化合物として炭素数1～3のアルキルアルコールのアルカリ金属化合物(ROMe)(式中、Rは炭素数1～3のアルキル基を示し、Meはアルカリ金属を示す)を用いる場合には、環状乳酸オリゴマーと鎖状オリゴマーとの混合物(環状乳酸オリゴマーの割合：80～85重量%)が得られる。一方、アルカリ金属化合物としてトールアルコール等の炭素数4以上のアルキルアルコールのリチウム化合物や、チオフェノール化合物を用いるときには、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

本発明で用いる環状乳酸オリゴマーの重合度は3～20であり、好ましくは3～17である。この重合度は、使用するアルカリ金属化合物の種類、反応温度、

反応時間によって変動する。

また、上記したアルカリ金属化合物の存在下におけるラクチドの重合反応の反応生成物の中には、異なる重合度の環状の（さらに場合によっては鎖状の）乳酸オリゴマーの混合物が存在するものと考えられる。本発明では、異なる重合度の乳酸オリゴマーから成る混合物を用いることができるが、上記した異なる重合度の乳酸オリゴマーを含む反応混合物から異なる分子量の化合物を分離するのに適した手段（例えば、ゲル濾過、HPLCなど）によって一定の重合度を有する単一の乳酸オリゴマーを精製し、これを用いてもよい。

前記した環状乳酸オリゴマーの製造方法において、アルカリ金属化合物として、乳酸アミドのアルカリ金属化合物（特にはリチウム化合物）（即ち、Rが $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CONH}_2$ 基である化合物）を用いる以外は前記と同様にして反応を行うことによって、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

方法C：

この方法は、(i) 乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドを留出させずに副生水のみを留出除去する第1加熱工程、

(ii) 該第1加熱工程終了後、反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させるとともに、その降圧に際し、ラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力条件及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して鎖状乳酸オリゴマーを主成分とする脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、

(iii) 該第2加熱工程終了後、0.1～3 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱して該鎖状乳酸オリゴマーを環化させ、環状オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

からなることを特徴とする方法である。

この方法では先ず、第1加熱工程において、減圧下において乳酸を加熱し、脱水縮合反応させる。この場合の反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この第1加熱下での反応は、その反応を円滑に進行させるために、乳酸の脱水縮合により生成する副生水を留去させるが、この場合、乳酸2分子の脱水縮合物であるラクチドが留去しないように実施する。このためには、反応圧力を減圧、好ましくは300～500 mmHg、より好ましくは350～400 mmHgに保持し、この圧力条件下において、100～140℃、好ましくは130～140℃の範囲に加熱するのがよい。この第1加熱工程での反応により、主に、乳酸の3～23分子の脱水縮合物を主成分とする反応生成物が生じる。

上記第1加熱工程の終了後、第2加熱工程において、高められた平均重合度のオリゴマーが得られるように、前記第1加熱工程における反応温度よりも高められた温度、好ましくは145～180℃、より好ましくは150～160℃の温度に加熱するとともに、反応圧力を10～50 mmHg、好ましくは15～20 mmHgの圧力に降下させてさらに脱水縮合反応を継続する。

この反応も、前記第1加熱工程の反応の場合と同様に、反応を円滑に進行させるために副生水を留去させるが、ラクチドが留去しない条件で実施する。反応圧力を前記範囲の圧力にまで降下させる速度（降圧速度）は、ラクチドの留出を回避し、且つ反応効率を高めるためには、0.25～5 mmHg/分、好ましくは0.5～1 mmHg/分の範囲に保持することが通常は必要である。前記範囲より低い降圧速度では、その所定圧まで降圧させるのに必要な時間が長くなるため好ましくなく、一方、前記範囲より高い降圧速度では、ラクチドが副生水とともに留去するようになるので好ましくない。

反応圧力が所定圧力にまで降下後、この反応圧力において、さらに反応を継続する。この場合の加熱時間は、3～12時間、好ましくは5～6時間である。

前記第2加熱工程での反応により、平均重合度が3～30、好ましくは3～23の乳酸オリゴマーが得られるが、この場合のオリゴマー中の環状オリゴマーの割合は、通常、70～80 wt %程度である。

上記第2加熱工程終了後、第3加熱工程において、反応圧力を0.25～5 mmHg、好ましくは0.5～1 mmHgに保持し、145～180℃、好ましくは150～160℃の温度でさらに反応を継続する。反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この場合に生じる副生水も留去させる。この場合、ラクチドの留去も回避させることが好ましいが、反応生成物にはラクチドは殆んど含まれないので、その降圧速度を格別遅くする必要はない。

前記第3加熱工程での反応により、平均重合度3～30、好ましくは3～23で、かつ環状オリゴマーの割合が90重量%以上、好ましくは99重量%以上の乳酸オリゴマーが生成される。

なお、上記方法A、BおよびCは本発明で用いるポリ乳酸混合物の製造方法の具体例の一部を示したものにすぎず、本発明においては他の方法で製造されたポリ乳酸混合物を用いることもできる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤の形態は特に限定されず、経口投与又は非経口投与用の製剤形態の中から目的に最も適した適宜の形態のものを選択することが可能であり、好ましくは経口投与用の製剤である。

経口投与に適した製剤形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、ドリンク剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤、懸濁剤、チュアブル剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、例えば、注射剤（皮下注射、筋肉内注射、又は静脈内注射など）、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、座剤、ゲル剤若しくは軟膏剤などが挙げられるが、これらに限定されることはない。

経口投与に適当な液体製剤、例えば、溶液剤、乳剤、又はシロップ剤などは、水、ショ糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを用いて製造することができる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、又は顆粒剤などの固体製剤の製造には、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリ

ン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いることができる。

非経口投与に適当な注射用又は点滴用の製剤は、好ましくは、受容者の血液と等張な滅菌水性媒体に有効成分である上記の物質を溶解又は懸濁状態で含んでいる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体などを用いて溶液を調製することができる。腸内投与のための製剤は、例えば、カカオ脂、水素化脂肪、又は水素化カルボン酸などの担体を用いて調製することができ、座剤として提供される。また、噴霧剤の製造には、有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させることができ、受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ有効成分の吸収を容易ならしめる担体を用いることができる。担体としては、具体的には、乳糖又はグリセリンなどが例示される。有効成分である物質及び使用する担体の性質に応じて、エアロゾル又はドライパウダーなどの形態の製剤が調製可能である。これらの非経口投与用製剤には、グリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種又は2種以上の補助成分を添加することもできる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤は、栄養ドリンク剤などのドリンク剤に配合したり、食品添加物として健康食品に配合することもできる。本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤を含む製品の具体例としては、医薬品のみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、飼料添加物など一般に呼称される、飲料を含む健康食品または補助食品が挙げられる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤の投与量及び投与回数は、投与目的、投与形態、投与対象の年齢、体重または健康状態、運動選手の場合には負荷される運動量などの条件などの種々の要因により適宜設定することができるが、一般的には、有効成分の投与量として一日当り10～2000mg/kg、好

ましくは10～200mg/kg、より好ましくは50～150mg/kgである。上記投与量の製剤を一日1～4回程度、好ましくは2～4回程度に分けて投与することが好ましい。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤の投与時期は特に限定されず、例えば、運動選手の場合には運動の前、運動中又は運動後などを含む任意の時期並びに任意の期間に渡って投与することができる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤は、ヒトを含む任意の動物に投与することができるが、好ましくはヒト、食用動物（例えば、養魚貝類、または豚、牛もしくは鶏などの畜産動物）、競走馬、イヌゾリ用犬、闘犬などに投与される。

本発明はさらに、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む補助食品にも関する。即ち、本発明で用いる縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物はまた、上記したような単独の製剤の形態で投与されるのみならず、飲食品の中に配合して用いることができる。ポリ乳酸混合物を配合できる飲食品の具体例としては、例えば、チューインガム、チョコレート、キャンディー、錠菓、ゼリー、クッキー、ビスケット、ヨーグルト等の菓子類、アイスクリーム、氷菓等の冷菓類、茶、清涼飲料（ジュース、コーヒー、ココア等を含む）、栄養ドリンク剤、美容ドリンク剤等の飲料、パン、ハム、スープ、ジャム、スパゲティー、冷凍食品など全ての飲食物を挙げることができる。あるいは、本発明で用いるポリ乳酸混合物は調味料、食品添加剤などに添加して用いることもできる。本発明の上記飲食品（補助食品）を用いることにより、体力増進効果を発揮でき、実質的に有害な副作用を示さない安全な飲食品を提供することができる。

本発明の補助食品はあらゆる形態の飲食品を包含するものであり、その種類は特に制限されず、上記したような各種飲食物、あるいは各種栄養組成物、例えば各種の経口又は経腸栄養剤や飲料等に、本発明の体力増進剤またはグリコーゲン蓄積促進剤を配合して補助食品として提供することができる。このような補助食

品の組成としては、縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の他に、蛋白質、脂質、糖質、ビタミン及び／又はミネラル類などを含めることができる。補助食品の形態は特に限定されず、摂取しやすい形態であれば、固形、粉末、液体、ゲル状、スラリー状等のいずれであってもよい。

補助食品中におけるポリ乳酸混合物の含有量は特に限定されないが、一般的には 0.1 ～ 20 重量%、より好ましくは 0.1 ～ 10 重量%程度である。

補助食品に含まれるポリ乳酸混合物の量は、本発明の目的とする運動時の持久力並びに体力の向上を発揮できる程度に含まれることが好ましく、好ましくは運動前或いは運動時に摂取される飲食物 1 食中に 0.1 g から 10 g 程度、より好ましくは 0.5 g から 3 g 程度である。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によっていかなる点においても限定されることはない。

実施例

製造例 1：ポリ乳酸混合物（以下、CPLとも称する）の製造

マントルヒーターに収めたセパラブルフラスコに L-乳酸（D-乳酸も混入しているもの）500 ml を入れた。窒素ガス 300 ml / 分の流入及び攪拌を行い、溜出水は保温した下降型接続管を経て還流冷却器付フラスコに導きながら、145℃で3時間加熱した。更に 150 mmHg に減圧して同温度で3時間加熱した後、3 mmHg の減圧下 155℃で3時間、最後に 3 mmHg の減圧下 185℃で 1.5 時間加熱し、反応生成物であるポリ乳酸を得た。

得られたポリ乳酸は 100℃に保ち、エタノール 100 ml に続いてメタノール 400 ml をそれぞれ加えた後放冷した。これをメタノール 500 ml 中に加え、よく攪拌して静置した後濾過して精製した。その濾液を減圧乾燥してアセトニトリルに溶解し、全量を 200 ml（原液）とした。

この原液を、予め平衡化した逆相 ODS カラム（TSK gel ODS-80TM）にかけ、0.01 M 塩酸を含む 30%、50% および 100% アセトニトリル（p

H 2 . 0) でステップワイズに溶離し、アセトニトリル 1 0 0 % 溶出面分であるポリ乳酸 (縮合度 3 ~ 2 0) を得た。得られた物質の質量スペクトルを図 1 4 に示す。図 1 4 中の規則的なフラグメントイオンピークから明らかなように、得られたポリ乳酸の混合物は、環状縮合体を主体とし、直鎖状縮合体が少量混在した状態になっている。

試験例 1 :

(試験方法)

試験の実施方法を図 1 に示す。C P L 投与群 (n = 1 0) と対照群 (n = 1 0) に分け、夏期合宿期間 (6 0 日) とその後 3 0 日間を中心に、トレーニング量、体重変化、血液検査、血清脂質分析・定量、N K 細胞数、plasma particle images について検討した。

C P L 投与群では、1 日当たり 1 0 g の量の C P L を 6 0 日間に渡り摂取させた。

(結果)

1 . トレーニング量に対する対照群並びに C P L 投与群の体重変化

最初の 3 週間におけるときのトレーニング量 (k g / 日) と各群の体重変化を図 2 に示した。対照群に比べ、C P L 投与群では平均的な体重減少が少なく、特に合宿後半にその傾向が強く認められた。

2 . 体重の日内変動における差

トレーニング量の多い日 (3 0 ~ 4 0 k m) について、体重の日内変化を図 3 に示した。早朝、朝練習後、本練習前、本練習後、夕食前、翌日と 6 回に渡る体重測定では、その日の練習の影響が認められる。しかし、合宿最後になると、C P L 投与群と対照群との間に差が認められるようになった。対照群では体重の回復が翌日まで遅延するが、C P L 投与群では、体重回復が早いことが分かる。

この結果から、C P L を投与することによりトレーニングに対する耐久性が強く出現していることが分かる。

3. 血液検査結果

最初の3週間にわたるトレーニング前後の血液検査結果を表1に示す。トレーニング前後での血液検査結果には、何れの測定値においても有意な差は認められなかった。

	CK	GOT	GPT	LDH	T-ch	TG	HDL	BS	Fe
--	----	-----	-----	-----	------	----	-----	----	----

Control

B.T.	232±103	29.8±9.1	24.2±11.9	213±43	168±34	60±20	76±17	85±6	104±35
A.T.	220±111	31.9±9.2	31.1±13.5	215±48	179±15	115±45	72±8	85±7	100±24

CPL

B.T.	188±120	26.9±5.2	19.7±3.9	204±42	175±25	65±25	72±11	85±5	97±26
A.T.	240±191	38.1±20.7	36.8±30.2	216±31	193±22	109±90	71±12	87±5	136±41

23

	WBC	RBC	Hgb	Hct	MCV	MCH	MCHC	Plt
--	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	-----

Control

B.T.	519±100	478.9±38.8	152±11	44.9±3.0	93.8±3.5	318±12	33.9±0.5	16.8±3.1
A.T.	590±113	489.0±36.4	150±11	45.4±3.0	92.8±3.1	30.8±14	33.1±0.5	18.2±3.6

CPL

B.T.	58.9±8.8	480.0±31.7	152±0.8	44.9±2.4	92.6±4.3	317±11	33.8±0.5	17.4±2.3
A.T.	63.9±3.8	489.7±15.2	152±0.5	45.5±1.2	93.0±3.1	30.9±10	33.3±0.5	19.5±2.5

表1 3週間にわたるトレーニング前後の血液検査結果

4. Plasma lipid に対する影響

合宿30日後の plasma lipid の結果を図4に示した。CPL投与群では plasma FFAが極めて高まり、plasma CE、並びに総リン脂質(TPL)にも増加が起きた。しかし、plasma TGには増加はなかった。

5. 赤血球脂質の変化

合宿期間終了1カ月ごとに赤血球脂質を分析・定量した(図5)。1mlの赤血球脂質として表示したが、PE(ホスファチジルエタノールアミン)、PC(ホスファチジルコリン)、PS(ホスファチジルセリン)について、それぞれCPL投与群での脂肪酸組成率の有意な変化が認められた。量的に多いPCではリノール酸の増加があった。

6. Plasma particle image

ALTRA-EPICSを用いて、plasma particle imageを作成した(図6)。典型的例では、CPL投与群の plasma には小さな particle が多く出現していることが分かる。この結果を図7にまとめた。統計学的にもCPL投与により全体的に plasma particle が小さくなっていることが分かる。

7. NK細胞

ALTRA-EPICSを用いて、CD56によるNK細胞(%)を表示した。図8はその結果を示す。CPL投与により、NK細胞の有意な増加が認められた。

8. 10000m走の記録の更新

合宿2カ月後に10000m走の記録会を実施した。トレーニングに耐える身体とともに、持久性能力の向上をテストする方法である。

対照群では10名中の3名が記録を更新したのに対して、CPL投与群では9名中の6名が記録を更新した。CPL投与群では対照群に比べ、約2倍の記録更

新者が出現した。

9. まとめ

上記結果をまとめると以下の通りである。

- (1) C P L 投与群では体重減少が少なく、体重回復も速い。
- (2) C P L 投与群では plasma lipids の plasma CE、FFA、TPL に有意な増加が認められた。
- (3) 赤血球脂質では P E (ホスファチジルエタノールアミン) に増加が認められた。
- (4) Plasma particle image には有意な変化が生じていた。
- (5) C D 5 6 による N K 細胞は C P L 投与により増加が生じていた。
- (6) 1 0 , 0 0 0 m 走記録の更新では、C P L 投与群で 2 倍となった。

これらの結果から、C P L 投与は単に体重、脂肪組織に限定されず、生体全体のストレス対応システムに影響しているものと考えられる。また、C P L 投与によりトレーニングに対する耐久性が増大することから、補助食品等として有用である。

試験例 2 :

(方法)

対象は、健常な成人男子 3 名 (平均年齢 4 5 歳) とした。運動負荷強度は、血中乳酸濃度 4 m M レベルを指標とした持久的運動を用いた。この 4 m M レベルの負荷強度を求める方法は、トレッドミル (傾斜角を 8 % に固定) を用い、4 ~ 5 種類の異なった速度を各個人の運動能力に応じて選び、低速度からそれぞれ 6 分間のランニングを行わせた。各運動の間には、6 分間の休息時間を入れた。血中乳酸濃度は、各 6 分間の運動終了直後に指先から微量の採血を行って測定した。血中乳酸 4 m M レベルの判定は、トレッドミル速度に対して血中乳酸濃度をプロットして、乳酸濃度が 4 m m o l / l に相当する速度を内挿法にて算出した。本試験では、この 4 m M レベルに相当するトレッドミル速度で 2 0 分間の持久走を

CPL投与12日、20日および40日後にそれぞれ負荷して、その時のエネルギー代謝の変動を比較検討した。運動時の環境条件は、気圧760mmHg、室温20℃、相対湿度55%に保持するように環境制御を行った。なお、CPLの1日投与量は10gとした。

測定項目および測定方法は、血中乳酸濃度がグルコース・ラクテートアナライザー2300STAT (YSI社)、エネルギー代謝量がテレメトリー式呼吸代謝計測装置K4 (Cosmed社) をそれぞれ用いて求めた。

(結果)

各投与条件下での運動中および回復期(10分間)におけるエネルギー消費量の経時的变化(図9)は、運動中、CPL投与40日後がCPL投与12日および20日後に比較して低値を示していた。なお、運動中の全エネルギー消費量は、CPL投与12日後が300kcal、投与20日後が306kcal、投与40日後が286kcalであった。

図10に示した各条件下での運動中および回復期における呼吸商の経時的变化は、運動中および回復期とも投与40日後が投与12日および投与20日後に比して、高値を維持していた。呼吸商より推定した脂肪および糖質からのエネルギー消費量は、運動中、投与12日後で脂肪が188kcal、糖質が112kcal、投与20日後で脂肪が172kcal、糖質が135kcalとなり、さらに、投与40日後では脂肪のエネルギー消費量が66kcalに低下したのに対して、糖質が220kcalに上昇した。

上記した通り、試験例2では、運動中、CPL投与12日および20日後の呼吸商と比較して、CPL投与40日後では顕著な呼吸商の上昇が見られた。これらの結果は、運動習慣を有していないヒトでは長期間、CPL投与を継続すると、運動のエネルギーが主として糖代謝に依存してくる可能性を示唆している。

試験例3：

(方法)

対象は、主に糖代謝が中心の競技で、日常、激しいトレーニングを行っている競艇選手3名（平均年齢19歳）とした。運動負荷方法は、CPL投与前、CPL投与14日および30日後にローイングエルゴメーターを用い、試験例2と同様に、血中乳酸濃度を指標とした運動を20分間に渡り行い、その後、10分間の休息を挟み、1000mタイムトライアルを負荷して、エネルギー代謝及びパフォーマンステストを比較検討した（エネルギー代謝に関しては、CPL投与前と投与14日後の比較）。なお、CPLの1日投与量は6gとした。

（結果）

図11に示した血中乳酸濃度を指標とした運動時（20分間）の全エネルギー消費量、糖質および脂肪からのエネルギー消費量は、CPL投与前および投与14日後のいずれもほぼ同値であった。次に、休息後の1000mタイムトライアルは、投与前が3分26秒5であったのに対して、投与14日後で3分23秒6、さらに、投与30日では3分20秒7と顕著な短縮が認められた。タイムトライアル後の血中乳酸濃度（図12）は、CPL投与14日および30日後のいずれも投与前に比して、高値を示した。図13に示した全エネルギー消費量は、CPL投与14日後（67kcal）では投与前（78kcal）に比較して、低値が認められた。

上記した通り、糖代謝が中心の競技で、日常、激しいトレーニングを行っているスポーツ選手では、CPL投与により糖質の嫌気性および好気性代謝を改善させながら、より効率的なエネルギー利用が行われ、パフォーマンスを向上できる可能性が示唆される。

製造例2

窒素雰囲気下、50mlの二口ナス型フラスコに0.033g（1.03mmol）のメタノールを溶かしたTHF溶液（2ml）を加え、アセトンバスで-78℃まで冷却し、0.64ml（1.00mmol）のn-ブチルリチウムを加え15分攪拌した。さらに0.576g（4.00mmol）の（3R, 6R）

— (+) — 3, 6 — ジメチル — 1, 4 — ジオキサ — 2, 5 — ジオンを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで 4 時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物を 0.551 g (回収率 90.5%)、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴマーの重量比率が 84 : 16 で得た。

製造例 3

窒素雰囲気下、50 ml の二口ナス型フラスコに 0.054 g (1.17 mmol) のエタノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、アセトンバスで -78°C まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の *n* — ブチルリチウムを加え 15 分攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol) の (3R, 6R) — (+) — 3, 6 — ジメチル — 1, 4 — ジオキサ — 2, 5 — ジオンを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え 30 分攪拌した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えてアセトンバスをはずし室温に戻した。その後エーテル 20 ml で 8 回抽出し、エーテル層を飽和食塩水 30 ml で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、1 時間攪拌乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物として 0.535 g (回収率 84.9%)、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴマーの重量比率が 82 : 18 で得た。

製造例 4

窒素雰囲気下、50 ml の二口ナス型フラスコに 0.062 g (1.03 mmol) の 2 — プロパノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、アセトンバスで -78°C まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の *n* — ブチルリチウムを加え 15 分攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol) の (3R,

6 R) - (+) - 3, 6 - ジメチル - 1, 4 - ジオキサン - 2, 5 - ジオンを溶かした T H F 溶液 (2 m l) を加えて攪拌し、室温まで 4 時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 m l 加え、さらに水 1 0 m l を加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晚乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物として 0. 5 8 9 g (回収率 9 2. 3 %)、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴマーの重量比率が 8 0 : 2 0 で得た。

製造例 5

窒素雰囲気下、2 5 m l の二口ナス型フラスコに 0. 0 7 4 g (1. 0 0 m m o l) の t e r t - ブタノールを溶かした T H F 溶液 (2 m l) を加え、アセトンバスで - 7 8 ° C まで冷却し、0. 6 4 m l (1. 0 0 m m o l) の n - ブチルリチウムを加え加え 1 5 分攪拌した。さらに 0. 4 3 4 g (3. 0 1 m m o l) の (3 R, 6 R) - (+) - 3, 6 - ジメチル - 1, 4 - ジオキサン - 2, 5 - ジオンを溶かした T H F 溶液 (2 m l) を加え攪拌し、室温まで 2. 5 時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 m l 加え、さらに水 1 0 m l を加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晚乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素が R 配置を有する環状オリゴ乳酸が 0. 5 3 7 g (回収率 8 2. 5 %)、 $[\alpha] = +125.1^{\circ}$ 、 $mp = 132.5 \sim 133.4^{\circ}C$ で得た。

製造例 6

窒素雰囲気下、5 0 m l の二口ナス型フラスコに 0. 1 1 7 g (1. 0 6 m m o l) のチオフェノールを溶かした T H F 溶液 (2 m l) を加え、アセトンバス

で -78°C まで冷却し、 0.64 ml (1.00 mmol) の n -ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol) の(3R, 6R) - (+) - 3, 6-ジメチル-1, 4-ジオキサン-2, 5-ジオンを溶かしたTHF溶液 (2 ml) を加え攪拌し、4時間かけて室温まで徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一度乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物を 0.612 g (回収率 88.3%)、NMRの解析により環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴマーが $96:4$ の重量比率で得た。

生成物のうち 0.238 g をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン: エーテル $=1:2$) を用いて単離精製を行い5つの留分 (fraction No. $10-1\sim10-5$) を得た。

製造例7

窒素雰囲気下、室温で 50 ml の二口ナス型フラスコにS - (-) - 乳酸アミド 0.089 g (1 mmol) のTHF 3 ml 溶液を加え、 -78°C で n -ブチルリチウム 0.64 ml (1.00 mmol) を作用させ15分間かき混ぜた後、L - (-) - ラクチド 0.576 g (4 mmol) のTHF 2 ml 溶液を加え30分間反応させ、 -78°C から 0°C まで昇温して1.5時間反応させた。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液を 5 ml 加え室温に戻した後、クロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し (NMR δ 0.140)、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒; エーテル: ヘキサン $=2:1$) により3つに分離した。

試験例4

(1) 実験方法

ウイスター系ラット（体重 150 g、雄）を A、B、C の 3 群（各群 6 匹）に分けた。A 群には CE-2 標準固形食（日本クレア（株）製）を与え、B、C 群にはグリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食を与えた。飲料水は自由摂取させた。C 群は、飼育開始後 1 週間は 1 日 10 分の水泳を毎日、次の 1 週間は 1 日 20 分の水泳を毎日、それ以後は 1 日 30 分の水泳を毎日行なわせた。

グリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食は日本クレア社に委託して作製したが、グリコーゲン蓄積促進剤（製造例 2 で得たもの）を 1 重量%含む点を除けば、それ以外の全ての栄養成分は CE 2 標準固形食と同じである。

飼育開始後 32 日で半日間の絶食の後、全ての動物をエーテル麻酔で安楽死させ、脱血後筋肉を取り出し、含まれているグリコーゲン量を定量分析した。実験結果は平均値±標準偏差で表示し、有意検定には Student の t-検定を用いた。

（2）実験結果

得られた結果を以下の表 2 に示す。

表 2：筋肉グリコーゲン量に対するグリコーゲン蓄積促進剤の影響

群 (n)	グリコーゲン量 (mg/g 組織湿重量)	
	ヒラメ筋	足底筋
A (n=6)	1.72±0.47	5.28±0.74
B (n=6)	2.09±0.38	6.38±0.98 ¹⁾
C (n=6)	2.36±0.56 ¹⁾	7.08±1.38 ^{2), 3)}

1) 群 A に比べて有意差有り (P<0.05)。

2) 群 A に比べて有意差有り (P<0.01)。

3) 群 B に比べて有意差有り (P<0.05)。

表 2 の結果から明らかなように、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食で飼育することによって足底筋のグリコーゲン含有量が有意に増大 (P<0.

0.05) した。特別食による飼育と水泳とを併用させるとヒラメ筋及び足底筋のグリコーゲン含有量が共に有意に増大 ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$) した。

試験例 5

(1) 実験方法

ICR系マウス (体重 10 g、雄) を D、E の 2 群 (各群 6 匹) に分けた。D 群には CE-2 標準固形食を与え、E 群にはグリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食 (試験例 4 で用いたものと同じもの) を与えた。飲料水は自由摂取させた。

飼育開始後 14 日で動物をエーテル麻酔下に安楽死させ、脱血後肝臓を取り出し、含まれているグリコーゲン量を定量分析した。実験結果は平均値 ± 標準偏差で表示し、有意検定には Student の t-検定を用いた。

(2) 実験結果

得られた結果を以下の表 3 に示す。

表 3 : 肝臓グリコーゲン量に対するグリコーゲン蓄積促進剤の影響

群 (n)	肝臓グリコーゲン量 (mg / g 組織湿重量)
D (n = 6)	24.9 ± 11.2
E (n = 6)	65.7 ± 7.19 ¹⁾

1) 群 D に比べて有意差有り ($P < 0.001$)

表 3 の結果から明らかなように、マウス肝臓のグリコーゲン蓄積量が有意に増大 ($P < 0.001$) していた。

(実験結果の評価)

試験例 4 及び試験例 5 の結果から、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食で飼育することにより肝臓や筋肉のグリコーゲン蓄積量が増し、運動を併用

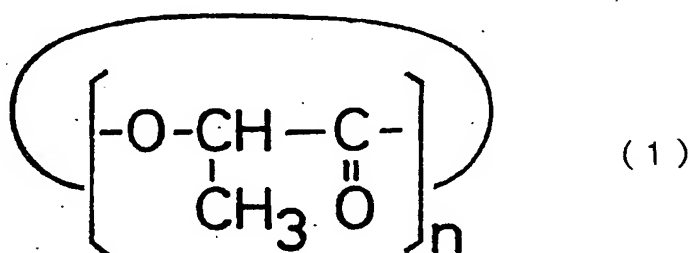
することにより筋肉のグリコーゲン含有量がさらに増大した。顎歯類に属するラットとマウスという種の異なる２種類の動物において本発明のグリコーゲン蓄積促進剤がグリコーゲンの蓄積を有意に促進したことから、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤の摂取によって、ヒトにおいても筋肉及び肝臓のグリコーゲン促進量を増大させると期待できる。

産業上の利用の可能性

本発明の体力増進剤は、例えば、運動選手の持久力の維持又は向上のために使用したり、疲労回復のために使用することができる。本発明の体力増進剤を運動選手に投与することによりトレーニングに対する耐久性が増大することから、本発明の体力増進剤は、例えば、競技力の向上のための補助的な手段として有効である。また、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、疲労回復、筋肉の運動能力の増進または患者用のQOL改善のために有用であり、あるいは肉質改善のためにも有用であり、これらの目的に対して優れた効果を発揮できる。さらに、本発明において有効成分として用いられるポリ乳酸混合物は、生体成分に由来する乳酸の低縮合体であることから、生体適合性が高く、副作用が少なく、また原料が比較的安価であるという利点を有する。

請求の範囲

1. 縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤。
2. 運動選手の持久力の維持又は向上のために使用する、請求項 1 に記載の体力増進剤。
3. 疲労回復のために使用する、請求項 1 に記載の体力増進剤。
4. 縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、下記一般式 (1) :



(式中、n は 3 ～ 20 の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを含む、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の体力増進剤。

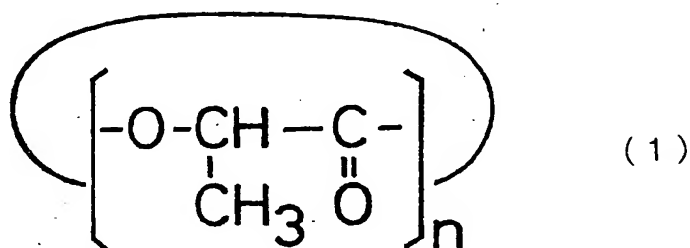
5. ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的に L-乳酸から成る、請求項 1 から 4 の何れか 1 項に記載の体力増進剤。

6. 縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2 ～ 3 の 25 ～ 50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2 ～ 3 の 90 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である、請求項 1 から 5 の何れか 1 項に記載の体力増進剤。

7. 脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う、請求項 6 に記載の体力増進剤。

8. 逆相カラムクロマトグラフィーを、ODSカラムクロマトグラフィーにより行う請求項 6 又は 7 に記載の体力増進剤。

9. 縮合度 3～20 の鎖状乳酸オリゴマーを実質的に含まない、請求項 1 から 8 の何れか 1 項に記載の体力増進剤。
10. 請求項 1 から 9 の何れかに記載の体力増進剤を含む補助食品。
11. 縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むグリコーゲン蓄積促進剤。
12. 疲労回復、筋肉の運動能力の増進または患者の QOL 改善に用いるための、請求項 11 に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。
13. 肉質改善に用いるための、請求項 11 に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。
14. 縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、下記一般式 (1) :



(式中、n は 3～20 の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを含む、請求項 11 から 13 の何れか 1 項に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

15. ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的に L-乳酸から成る、請求項 11 から 14 の何れか 1 項に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。
16. 縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2～3 の 25～50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2～3 の 90 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である、請求項 1 から 15 の何れか 1 項に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。
17. 脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う、請求項

16に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

18. 逆相カラムクロマトグラフィーを、ODSカラムクロマトグラフィーにより行う請求項16又は17に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

19. 縮合度3～20の鎖状乳酸オリゴマーを実質的に含まない、請求項11から18の何れか1項に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

20. 請求項11から19の何れかに記載のグリコーゲン蓄積促進剤を含む健康食品または補助食品。

実験操作

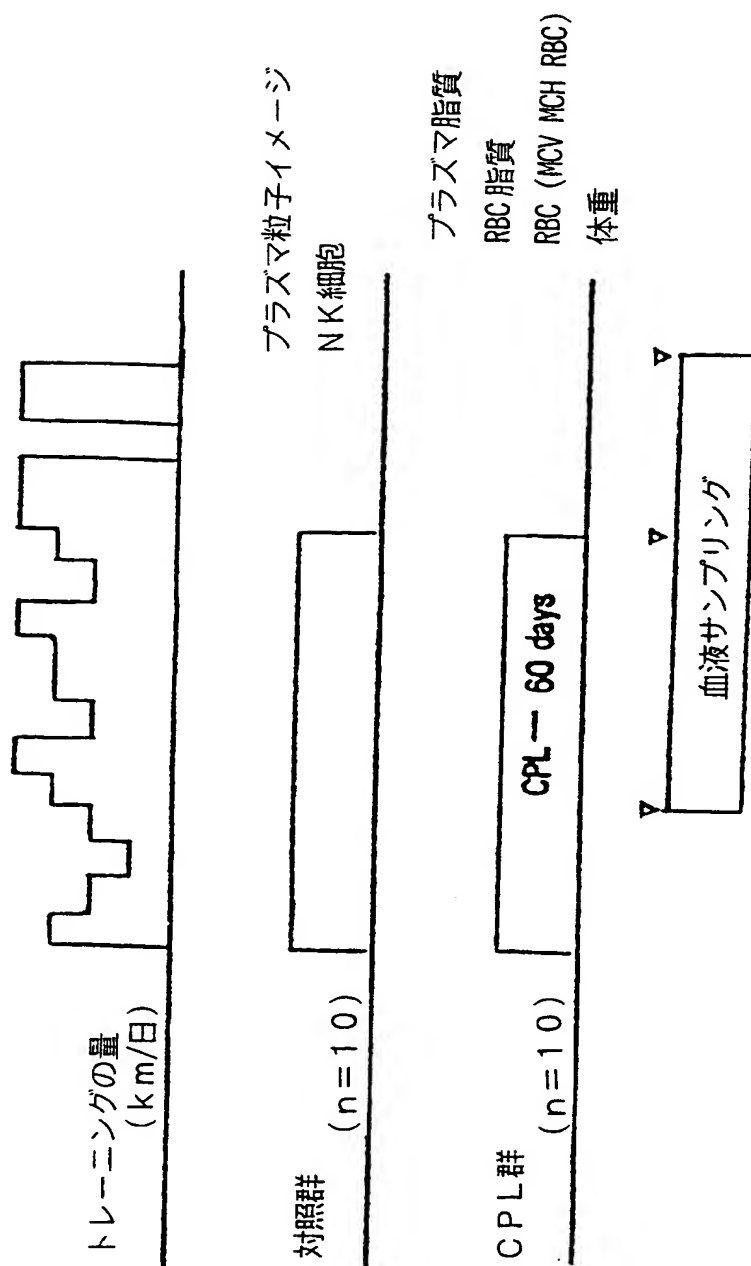


図1 本研究の実施方法



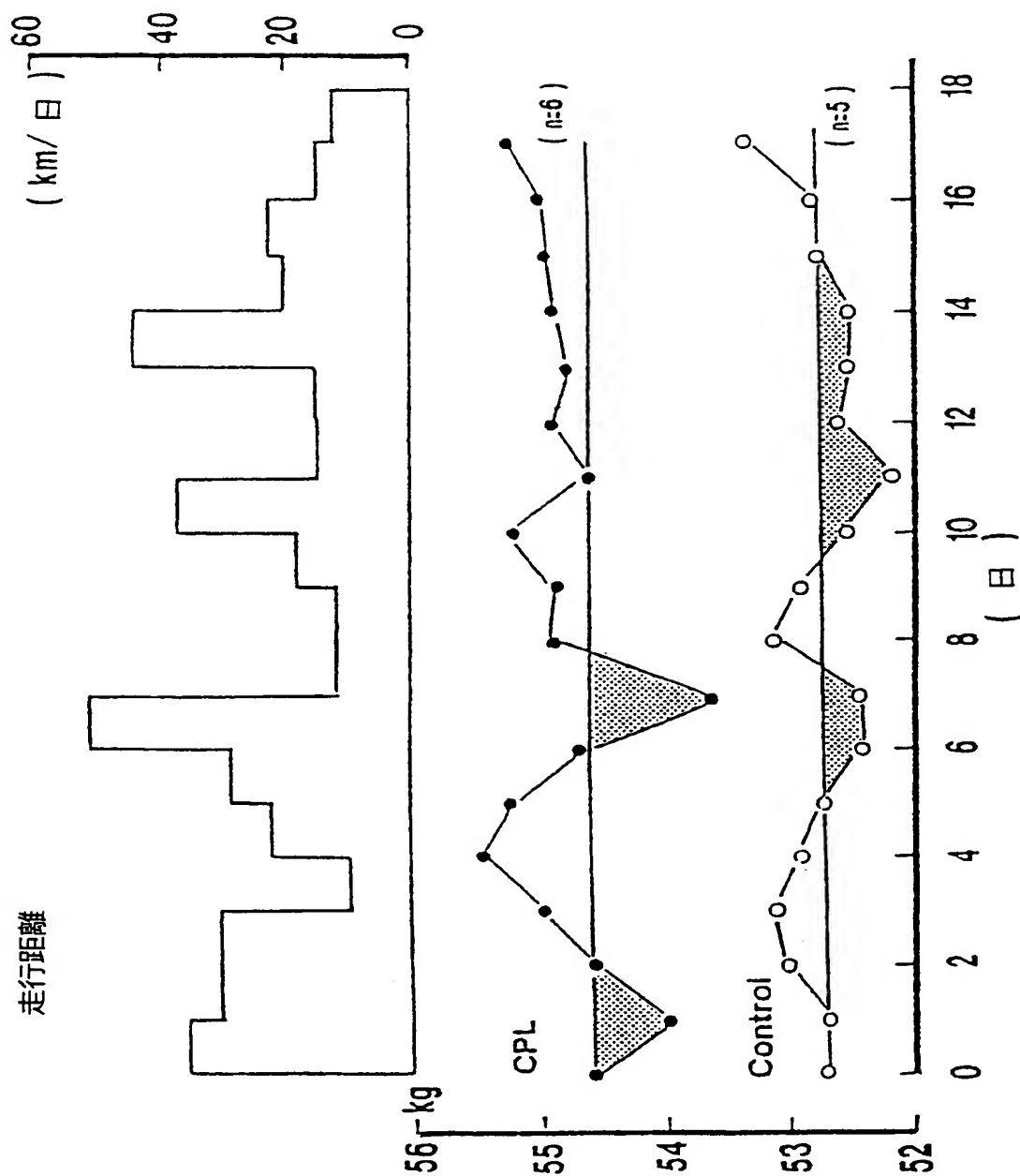


図2 CPL投与3週間のトレーニング量と体重の変化



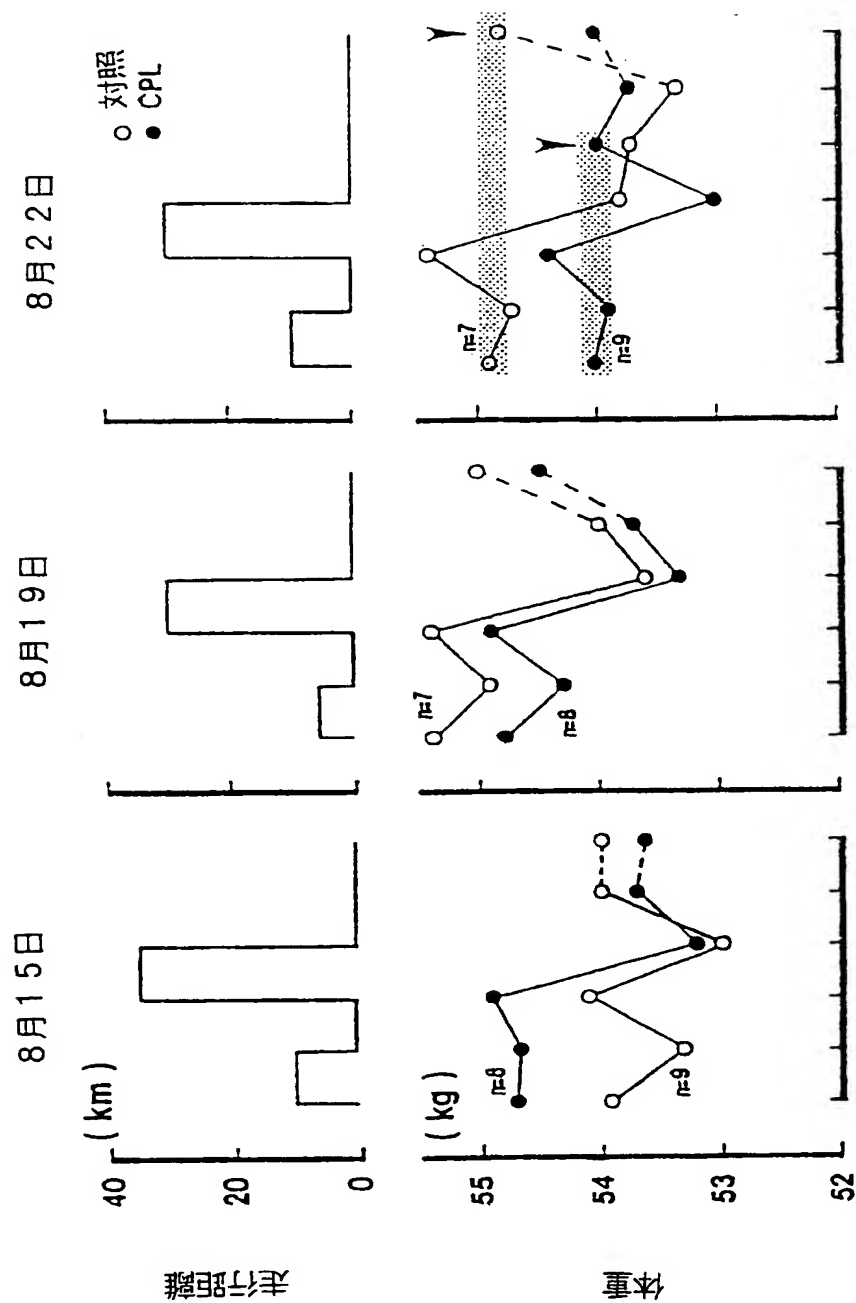


図3 体重の日内変化



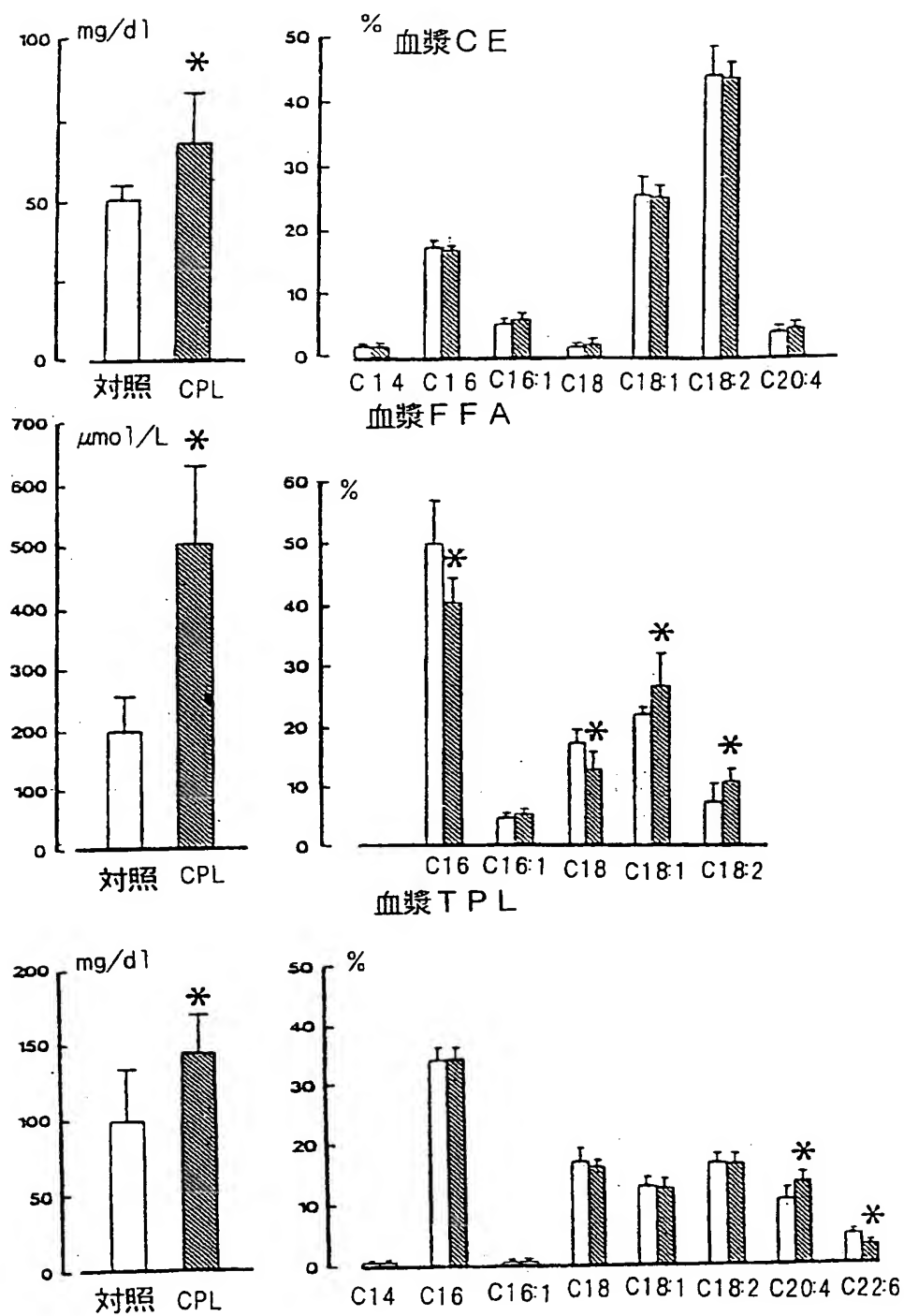


図 4 合宿 30 日後の plasma lipid の変化



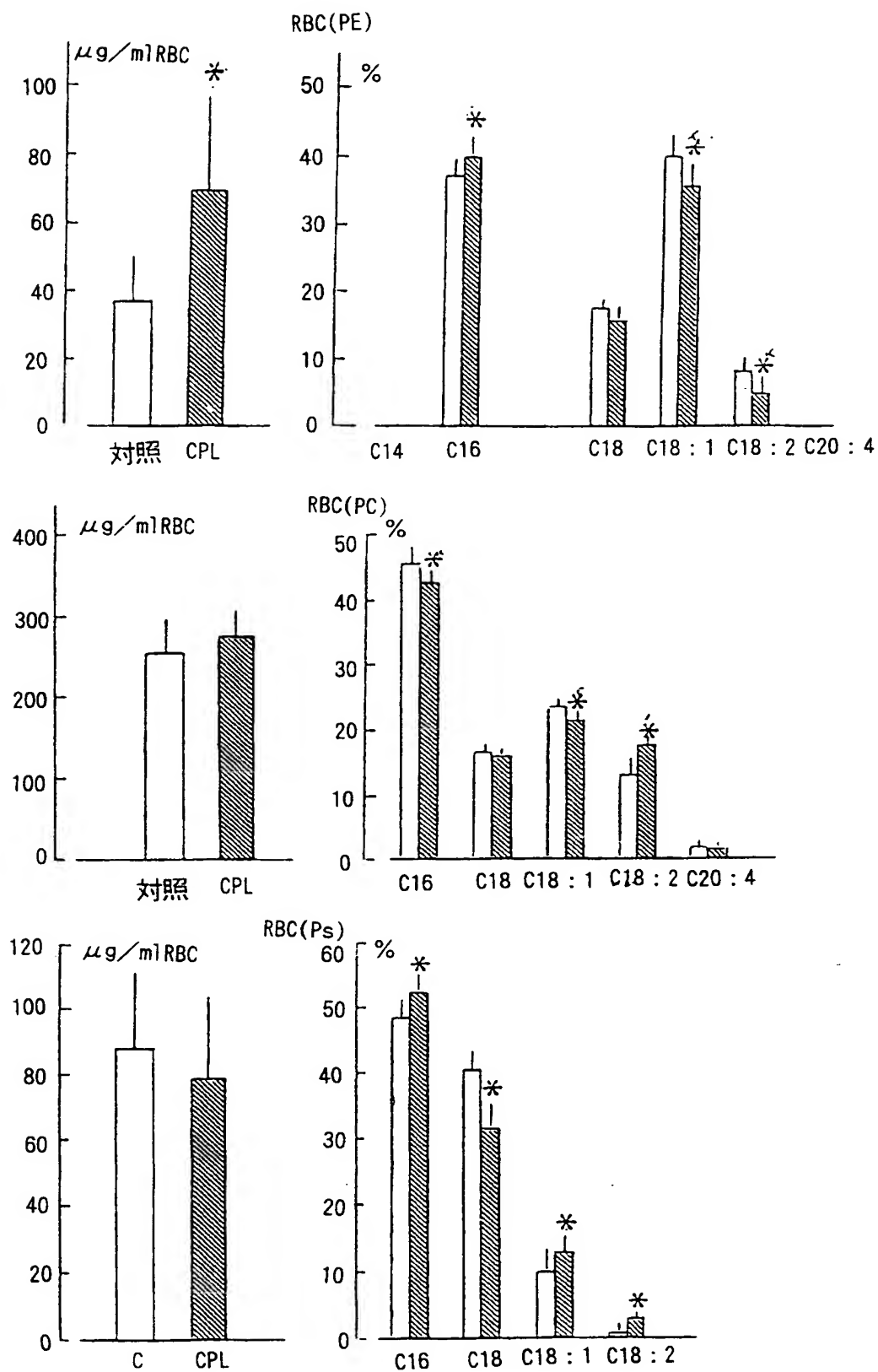
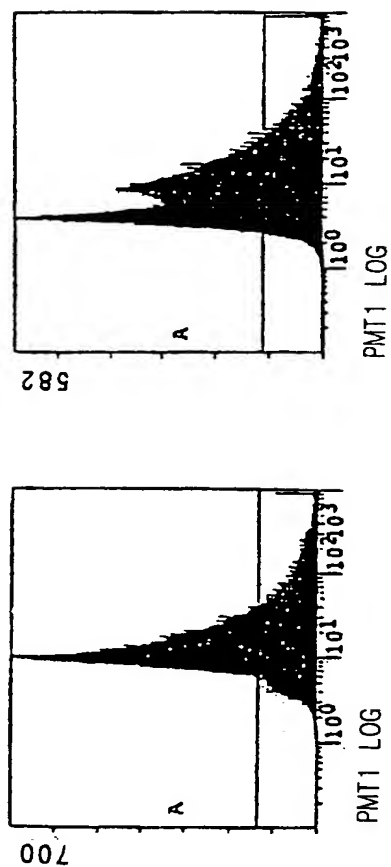
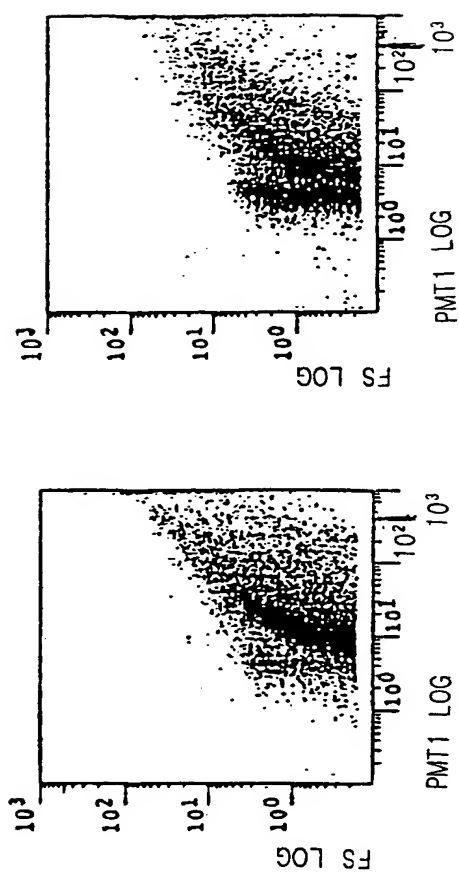


図5 赤血球脂質の変化



プラズマ粒子イメージ



対照

CPL

図 6 プラズマ粒子イメージ



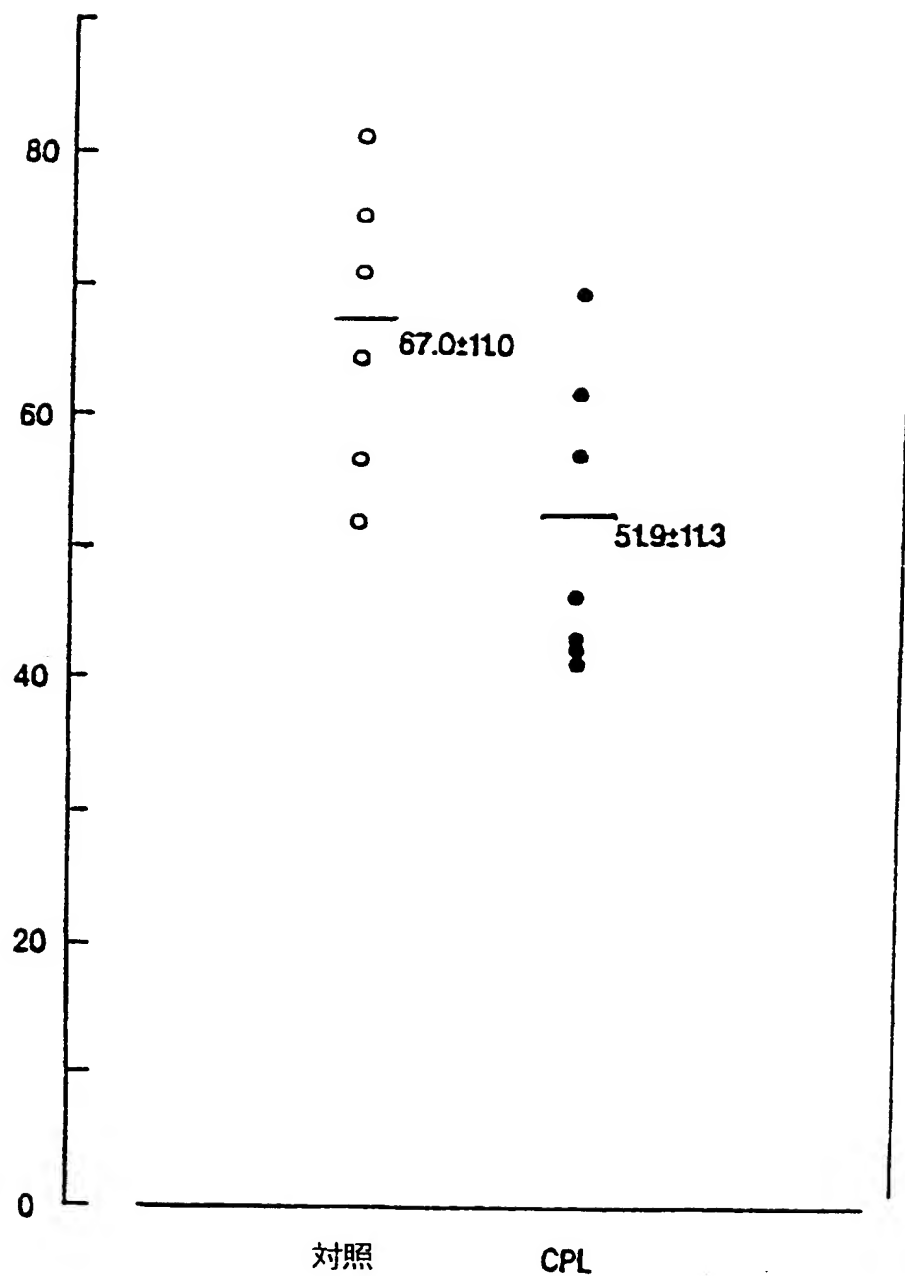


図 7 対照群と CPL 投与群における プラズマ粒子



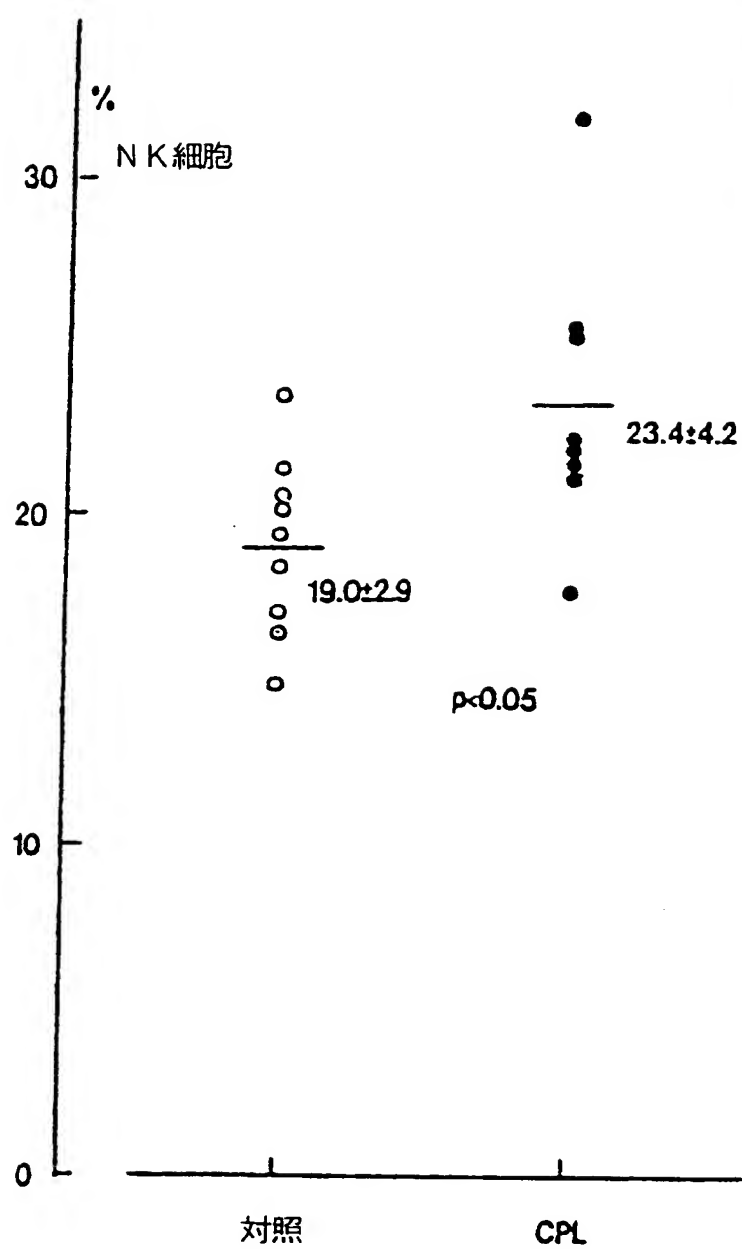


図 8 CD56 による NK 細胞 (%)



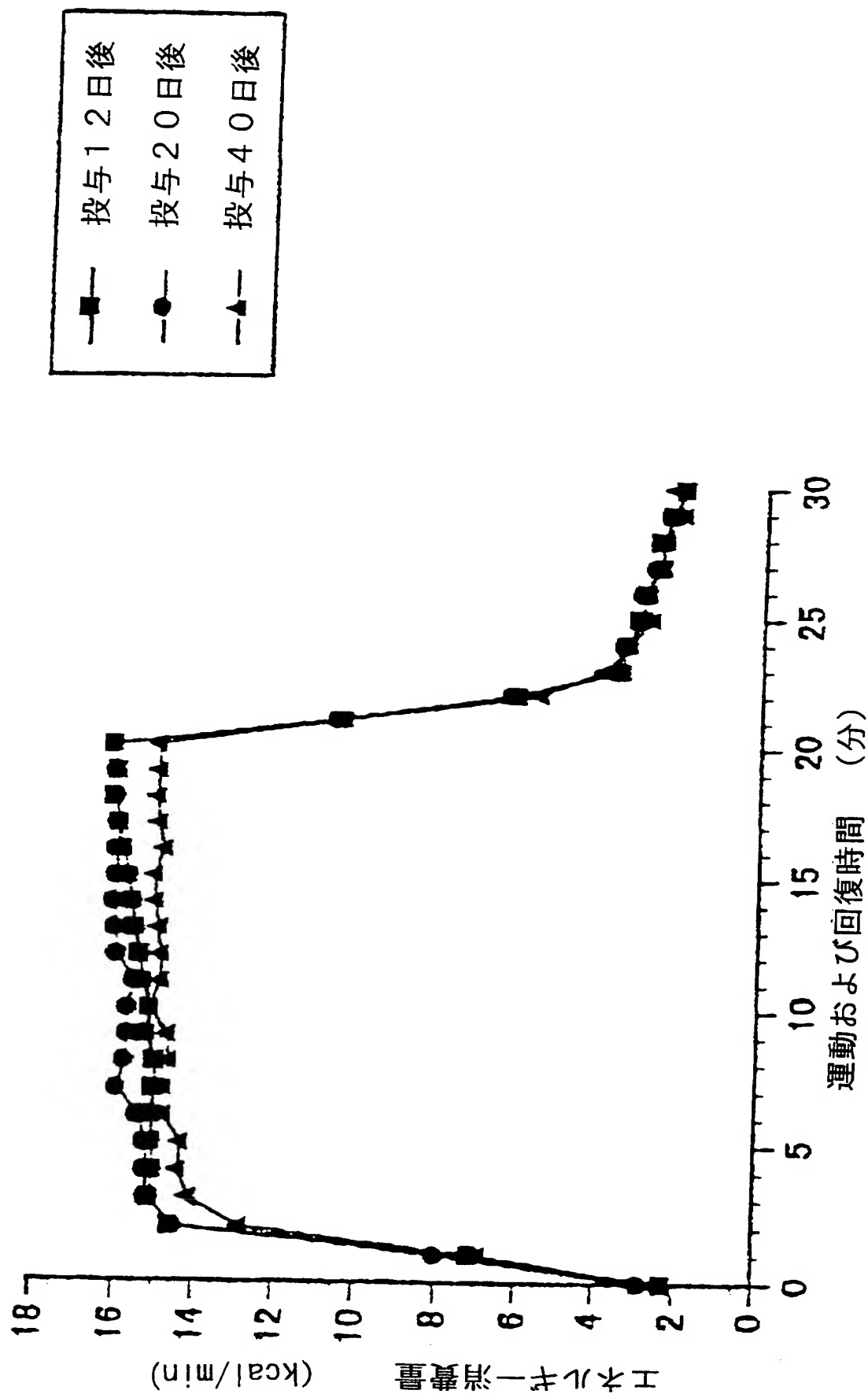


図9 エネルギー消費量の経時的変化



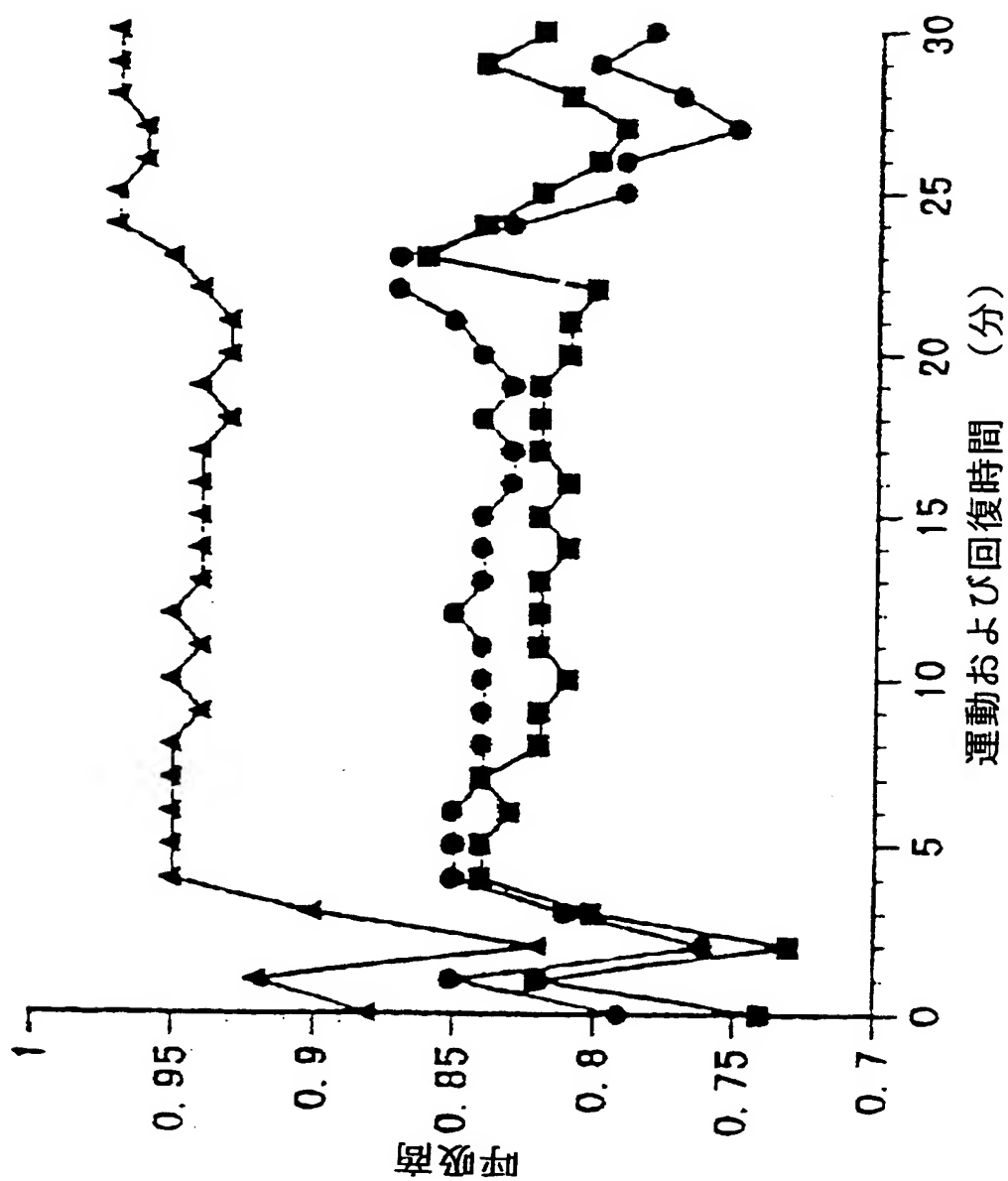


図10 呼吸商の経時的変化



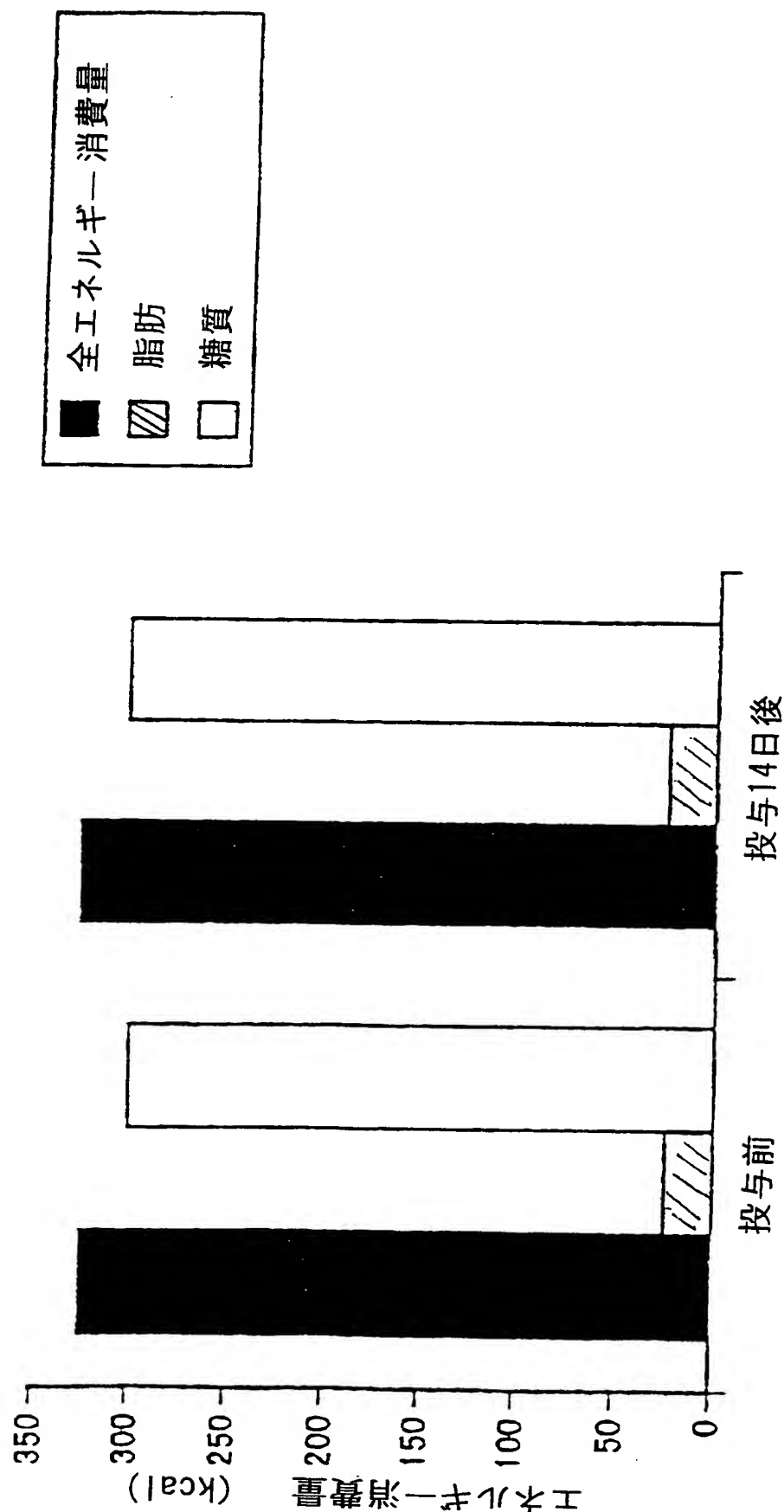


図11 エネルギー消費量の変化



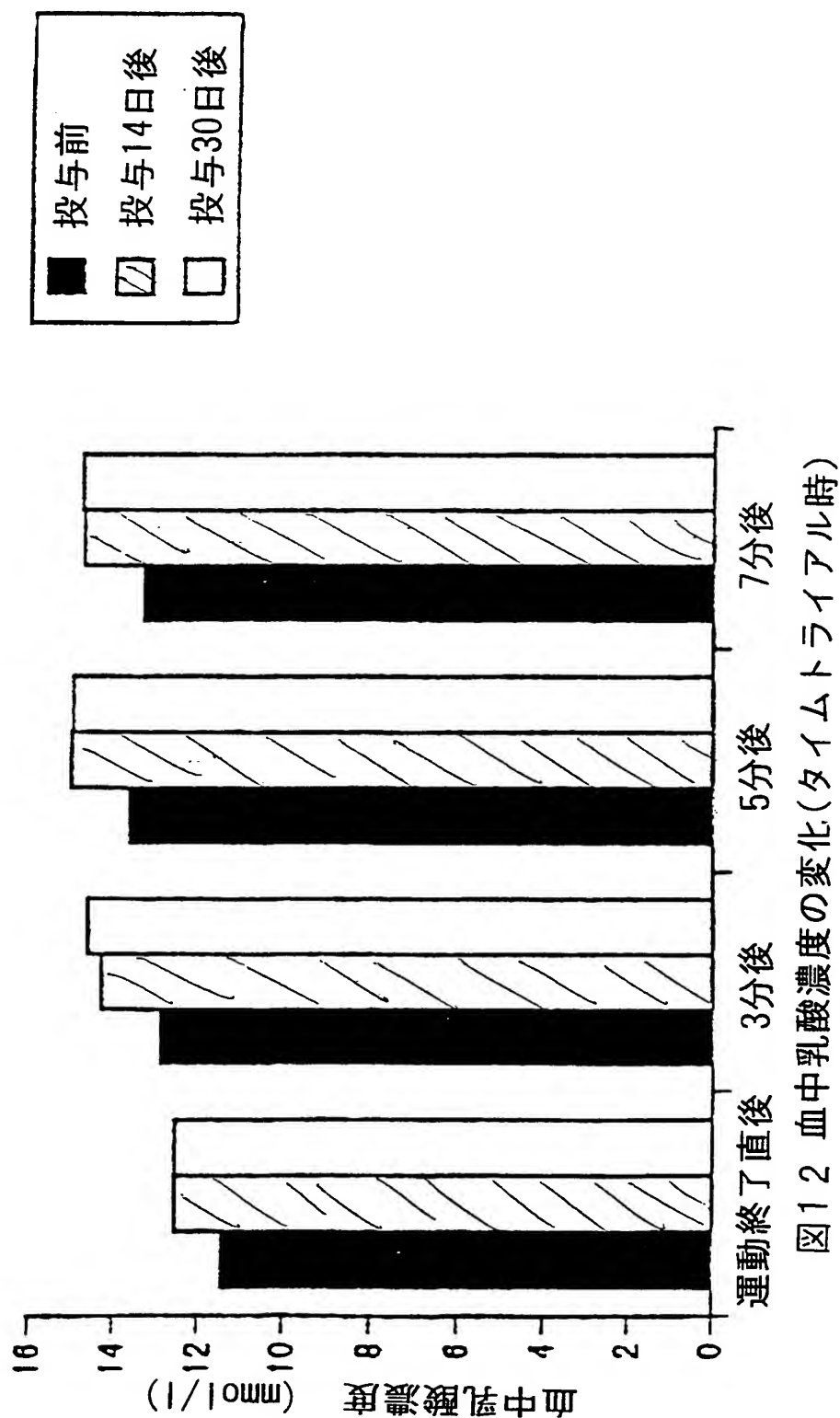


図12 血中乳酸濃度の変化(タイムトライアル時)



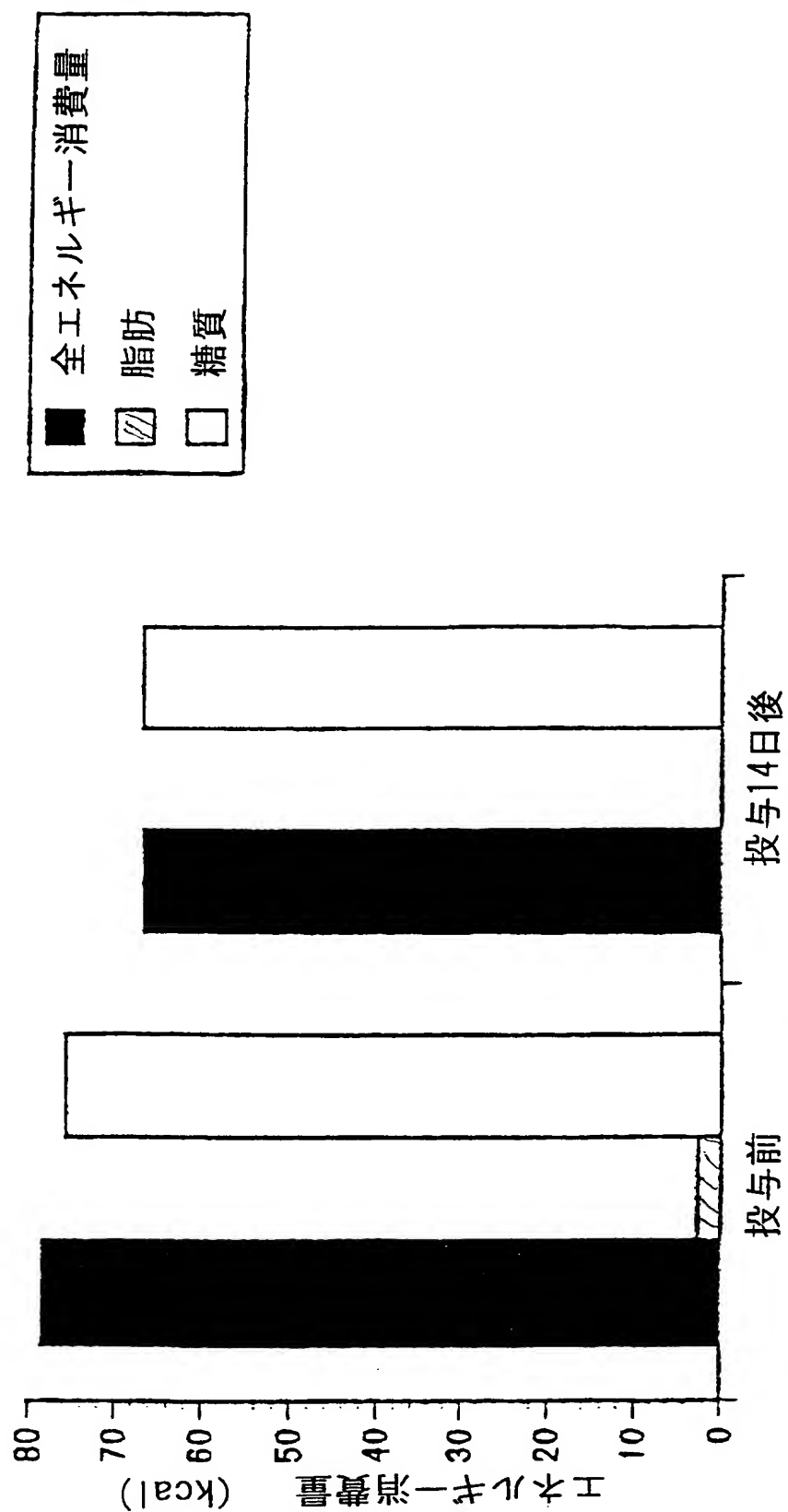
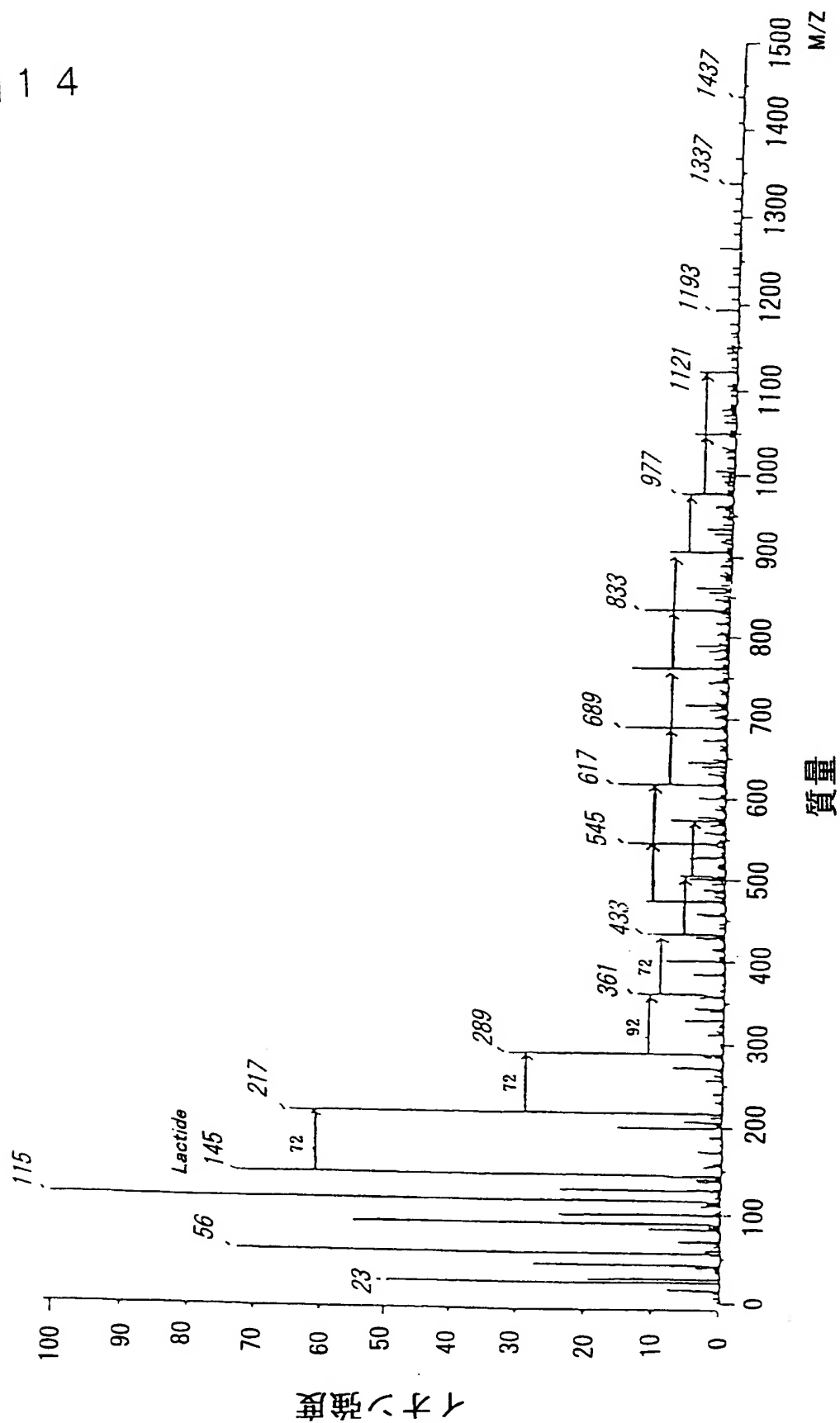


図13 エネルギー消費量の変化(タイムトリアル時)



図 14





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06400

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/765, A61P3/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/765, A61P3/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN),
JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 6-336427, A (Global Art K.K.), 06 December, 1994 (06.12.94), abstract; Par. No. [0038]; Par. No. [0039] (Family: none)	1-9 10-20
X Y	JP, 5-310581, A (Koken K.K.), 22 November, 1993 (22.11.93), abstract; Par. No. [0038]; Par. No. [0039] (Family: none)	1-9 10-20
Y	WO, 98/39977, A1 (Kao Corporation), 17 September, 1998 (17.09.98), Abstract & EP, 970615, A1	10-20
PA	JP, 2000-72680, A (Shumeido K.K.), 07 March, 2000 (07.03.00), abstract; Claims; Par. Nos. [0001], [0008] (Family: none)	1-20
PA	JP, 2000-239171, A (Tokai Kyoiku Sangyo K.K.), 05 September, 2000 (05.09.00), abstract (Family: none)	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 12 December, 2000 (12.12.00)	Date of mailing of the international search report 26 December, 2000 (26.12.00)
---	--

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06400

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 10-130153, A (Shumeido K.K.), 19 May, 1998 (19.05.98), abstract (Family: none)	1-20
A	JP, 9-227388, A (Tetsuaki NAGANUSHI), 02 September, 1997 (02.09.97), abstract (Family: none)	1-20
A	JP, 7-233061, A (Global Art K.K.), 05 September, 1995 (05.09.95), abstract (Family: none)	1-20

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/765, A61P3/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/765, A61P3/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), JICST (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 6-336427, A (グローバルアート株式会社) 06. 12月. 1994 (06. 12. 94) 【要約】、【0038】、【0039】 (ファミリーなし)	1-9 10-20
X Y	J P, 5-310581, A (興研株式会社) 22. 11月. 1993 (22. 11. 93) 【要約】、【0038】、【0039】 (ファミリーなし)	1-9 10-20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 12. 00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

速原 下 浩一

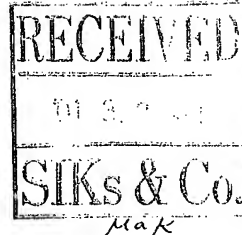
4 C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 98/39977, A1 (花王株式会社) 17. 9月. 1998 (17. 09. 98) Abstract & EP, 970615, A1	10-20
PA	JP, 2000-72680, A (株式会社主命堂) 07. 3月. 2000 (07. 03. 00) 【要約】、【特許請求の範囲】、 【0001】、【0008】 (ファミリーなし)	1-20
PA	JP, 2000-239171, A (東海教育産業株式会社) 05. 9月. 2000 (05. 09. 00) 【要約】 (ファミリーなし)	1-20
A	JP, 10-130153, A (株式会社主命堂) 19. 5月. 1998 (19. 05. 98) 【要約】 ファミリーなし	1-20
A	JP, 9-227388, A (長主 哲明) 02. 9月. 1997 (02. 09. 97) 【要約】 ファミリーなし	1-20
A	JP, 7-233061, A (グローバルアート株式会社) 05. 9月. 1995 (05. 09. 95) 【要約】 ファミリーなし	1-20



出願人代理人

今村 正純

殿

あて名

〒 104-0031

東京都中央区京橋1丁目5番5号
KRFビル5階

PCT見解書

(法第13条)
〔PCT規則66〕

発送日

(日.月.年)

21.03.01

出願人又は代理人

の書類記号

A01405MA

応答期間

上記発送日から 2 月以内

国際出願番号

PCT/JPO0/06400

国際出願日

(日.月.年) 20.09.00

優先日

(日.月.年) 20.09.99

国際特許分類 (IPC) Int. Cl⁷ A61K31/765, A61P3/00, 43/00

出願人 (氏名又は名称)

天藤製薬株式会社

1. これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。

2. この見解書は、次の内容を含む。

I ☒ 見解の基礎

II ☐ 優先権

III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

IV ☐ 発明の単一性の欠如

V ☒ 法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明

VI ☐ ある種の引用文献

VII ☐ 国際出願の不備

VIII ☐ 国際出願に対する意見

3. 出願人は、この見解書に応答することが求められる。

いつ?

上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条 (PCT規則66.2(d)) に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合に限られることに注意されたい。

どのように?

法第13条 (PCT規則66.3) の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第62条 (PCT規則66.8及び66.9) を参照すること。

なお

補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2 (PCT規則66.4) を参照すること。補正書及び/又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。

応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。

4. 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 20.01.02 である。

名称及びあて先

日本国特許庁 (IPEA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

河下 浩一

4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 9284



111

I. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲	10-20	有
請求の範囲	1-9	無

進歩性 (IS)

請求の範囲		有
請求の範囲	1-20	無

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲	1-20	有
請求の範囲		無

2. 文献及び説明

文献1 (JP, 6-336427, A (グローバルアート株式会社) 06. 12月. 1994 (06. 12. 94) (ファミリーなし)) の【要約】、【0038】、【0039】、文献2 (JP, 5-310581, A (興研株式会社) 22. 11月. 1993 (22. 11. 93) (ファミリーなし)) の【要約】、【0038】、【0039】には、環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が体力回復作用を有することが記載されていることから、請求の範囲1-9の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤は文献1、2に記載されており、新規性を有しない。

請求の範囲10-20は、上記体力増進剤を含む補助食品、環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むグリコーゲン蓄積剤に関するものであり、文献1、2に記載はない。

しかし、体力増進剤を補助食品に含有させることは通常行われることであり、文献3 (WO, 98/39977, A1 (花王株式会社) 17. 9月. 1998 (17. 09. 98) & EP, 970615, A1) のAbstractには、グリコーゲン蓄積により体力増進効果が得られることが記載されていることから、文献1、2の体力増進剤の体力増進作用がグリコーゲン蓄積により得られることを予測して、実際に確認することは当業者が容易になし得ることである。よって、請求の範囲9-20は進歩性を有しない。



12

Translation

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference A01405MA	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/06400	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)	Priority date (day/month/year) 20 September 1999 (20.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/765, A61P 3/00, 43/00		
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 27 October 2000 (27.10.00)	Date of completion of this report 10 September 2001 (10.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

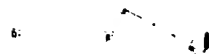
4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06400

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	10-20	YES
	Claims	1-9	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-20	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1 [JP, 6-336427, A (Global Art K.K.), 6 December, 1994 (06.12.94) (Family: none), [Abstract], [0038], [0039]] and document 2 [JP, 5-310581, A (Koken K.K.), 22 November, 1993 (22.11.93) (Family: none), [Abstract], [0038], [0039]] describe that a cyclic and/or chainlike polylactic acid mixture has a physical strength recovering action. So, the physical strength increasing agent containing a cyclic and/or chainlike polylactic acid mixture of claims 1-9 does not appear to be novel, since it is described in documents 1 and 2.

The subject matters of claims 10-20 relate to (1) supplemental food containing said physical strength increasing agent and (2) a glycogen accumulating agent containing a cyclic and/or chainlike polylactic acid mixture, and they are not described in document 1 or 2.

However, letting supplemental food contain a physical strength increasing agent is usually practiced, and document 3 [WO, 98-39977, A1 (Kao Corp.), 17 September, 1998 (17.09.98), & EP, 970615, A1, Abstract] describes that the effect of increasing physical strength can be obtained with the accumulation of glycogen. So, a person skilled in the art could have easily predicted and actually confirmed that the physical strength increasing action of the physical strength increasing agent of document 1 or 2 can be obtained with the accumulation of glycogen. Hence, the subject matters of claims 9-20 do not appear to involve an inventive step.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 18 October 2000 (18.10.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A01405MA	International application No. PCT/JP00/06400

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al (for all designated States except US)
TAKADA, Shigeo et al (for US)

International filing date : 20 September 2000 (20.09.00)

Priority date(s) claimed : 20 September 1999 (20.09.99)

14 July 2000 (14.07.00)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 06 October 2000 (06.10.00)

List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer:

Susumu Kubo

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38



10-10-10

Continuation of Form PCT/IB/301
NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

Date of mailing (day/month/year) 18 October 2000 (18.10.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A01405MA	International application No. PCT/JP00/06400

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
- ☐ confirmation of precautionary designations
- ☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.



PATENT COOPERATION TREATY

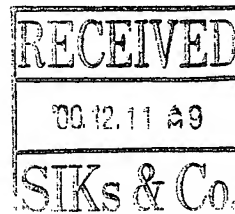
PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 20 November 2000 (20.11.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A01405MA	
International application No. PCT/JP00/06400	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00) Priority date (day/month/year) 20 September 1999 (20.09.99)

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
20 Sept 1999 (20.09.99)	11/265755	JP	15 Nove 2000 (15.11.00)
14 July 2000 (14.07.00)	2000/214529	JP	15 Nove 2000 (15.11.00)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

S. Mandallaz

Telephone No. (41-22) 338.83.38





PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

添付公開書類:

— 国際調査報告書

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

明細書

体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤

技術分野

本発明は、運動選手用の補助食品 (supplement) 等として有用な体力増進剤およびグリコーゲン蓄積促進剤に関する。より詳細には本発明は、特定の縮合度を有するポリ乳酸混合物を有効成分として含む体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤に関する。

背景技術

近年、運動生理学や栄養生理学等の分野において持久力、筋力、運動能力等の体力の向上を目的とした食事指導が各種スポーツ選手に行われるようになってきている。例えば、蛋白質は筋力の強化に必要であり、脂肪や炭水化物は重要なエネルギー源である。さらに骨強化にはカルシウム摂取が必要であり、ヘモグロビンの構成成分である鉄は、酸素の体内輸送に極めて重要な役割を果たしている。例えば、高脂肪食によってエネルギー産生能が向上し、効率の良いエネルギー代謝の確立を促すことができること、特に単価不飽和脂肪酸の有効性が報告されており、あるいは高蛋白食摂取時に高い運動能力が得られるといった報告などがある。

また近年、様々な成分が、免疫能や代謝機能の調節に関与することが知られるようになり、各種栄養剤に利用されるようになってきた。例えばアルギニンは、乳児にとって準必須アミノ酸といわれる成分であり、体内では蛋白質が代謝されて生成する有毒なアンモニアを解毒するのに必要であるほか、ポリアミンの前駆物質としても機能すること、筋肉代謝に関与すること、体内で窒素利用効率改善効果のあること及び免疫賦活作用等が知られている。

また、グルタミンは骨格筋アミノ酸プールの50～60%、血漿アミノ酸プールの約20%を占めるアミノ酸であり、小腸上皮細胞では主要なエネルギー源で



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

あるといわれている。又、グルタミン欠乏は腸管萎縮の原因ともいわれ、免疫系への影響も示唆されている。このため、近年経腸栄養剤や輸液の分野で注目され、利用に関する技術が開示されている（特開平 2-119762 号公報、特開平 3-264525 号公報、特開平 5-236909 号公報）。さらに、スポーツ生理学の分野でもグルタミンが注目され、運動によって消費されたグリコーゲン補充や疲労時の免疫能の回復に効果のあることが示されている（吉田匡央、月刊フードケミカル、1994-10、46）。

さらに、体力増進剤や疲労回復剤として、民間療法的に様々な動植物のエキスをを用いた健康食品が数多く出回っているが、日常に多食されているものは少なく、多量かつ長期的に摂った場合の安全性については確認されていない。

また、医薬品としては、特定された有効成分を高度に濃縮したもの及び化学的に合成したものが使用され、治療効果は明確に現れるが、副作用の危険性も考えられる。健康食品や補助食品等では副作用の危険性よりも、長期摂取における安全性を優先させるべきである。

グリコーゲンは、グルコースから成るホモ多糖であるグルカンの一種であり、動物の貯蔵多糖としてほとんどの細胞に顆粒状態で広く分布しているが、特に肝臓および筋肉に豊富に存在している。肝臓のグリコーゲンは生体のエネルギー源となる一方、また筋肉のグリコーゲンは筋収縮のエネルギー供給源となり、両者の役割は異なる。

グリコーゲンの生合成経路では、グルコースから出発し、グルコース 6-リン酸、グルコース 1-リン酸を経て UDP グルコースとなり、グリコーゲンシンターゼによってグリコーゲンのプライマーに取り込まれ、その繰り返しにより糖鎖の伸長がなされ、また α -1, 4-グルカン分枝酵素によって α -1 \rightarrow 6 結合の分枝の形成がなされる。

一方、グリコーゲンの代謝経路では、グルコースホスホリラーゼによってグリコーゲンから先ずグルコース 1-リン酸が生じ、肝臓ではグルコース 6-リン酸を経てグルコースになってから血液中に放出される。また、筋肉その他の組織で



4. 1
2. 3
4. 5
6. 7
8. 9
10. 11

はグルコース 6-リン酸からフルクトース 6-リン酸に変換されて解糖系に入るか、あるいはグルコース 6-リン酸はペントースリン酸回路にも入る。

上述のようにグリコーゲンの分解物は各器官のエネルギー源になることから、肝臓および／または筋肉におけるグリコーゲンの蓄積量を増大させることは、疲労の回復、運動能力の向上などを含め、多様な観点から望ましいと言える。

従って、肝臓および／または筋肉におけるグリコーゲンの蓄積を促進させるのに有用な医薬を開発する必要があった。

これまでの研究により、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物は、抗悪性腫瘍剤として（特開平 9-227388 号公報および特開平 10-130153 号公報）、また癌患者の QOL 改善剤として（特願平 11-39894 号明細書；日本癌治療学会誌第 33 巻第 3 号第 493 頁）有用であることが報告されている。しかしながら、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物が運動選手に及ぼす影響については報告されていない。特に、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物が、運動選手の持久力の向上、即ち、運動時の体力、持久力の向上に寄与するかどうか、並びに肝臓および／または筋肉におけるグリコーゲンの蓄積量を増大させることができるかどうかは全く不明であった。

発明の開示

本発明の目的は、スポーツ愛好家又はスポーツ選手等の運動持久力の向上を目指す人の運動能力を高めるのに有効である体力増進剤、並びに上記体力増進剤を利用した補助食品を提供することである。

本発明の別の目的は、肝臓および／または筋肉内におけるグリコーゲンの蓄積量を増大することができる物質、並びに当該物質を含む医薬または補助食品を提供することである。

本発明のさらに別の目的は、生体適合性が高く、比較的安価な原料を用いた体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤を提供することである。



4 1
2 3
4 5
6 7

本発明者らは、上記目的を達成することを目的として、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を、学生の高距離選手に一定期間投与し、各選手のトレーニング量、体重変化、並びに幾つかの生理学的パラメーターを測定した。その結果、ポリ乳酸混合物を投与した選手の方が、持久性トレーニングに対する抵抗性が向上し、運動記録が向上することが判明した。さらに、本発明者らは、環状乳酸オリゴマーをマウスに与えた場合に筋肉および肝臓におけるグリコーゲン蓄積量が有意に増大することを見出した。本発明はこれらの知見に基づいて完成したものである。

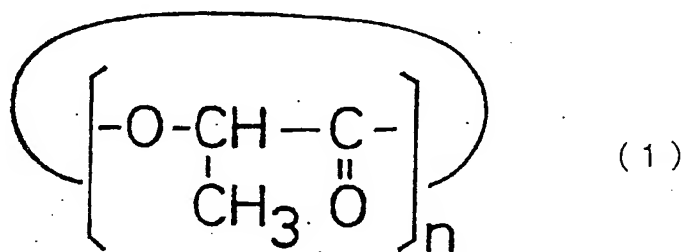
即ち、本発明によれば、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤が提供される。

本発明の体力増進剤は、例えば、運動選手の持久力の維持又は向上のため、あるいは疲労回復のために使用される。

本発明の別の側面によれば、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むグリコーゲン蓄積促進剤が提供される。

本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、例えば、疲労回復、筋肉の運動能力の増進または患者の QOL 改善のため、あるいは肉質改善のために使用される。

本発明で用いる縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は好ましくは、下記一般式 (1)：



(式中、n は 3～20 の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを含む。

好ましくは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸は実質的に L-乳酸から成る。



本発明で用いる縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物としては、例えば、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2 ～ 3 の 25 ～ 50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2 ～ 3 の 90 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分を使用できる。脱水縮合は好ましくは窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行うことができ、逆相カラムクロマトグラフィーは好ましくは ODS カラムクロマトグラフィーにより行うことができる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤としては、縮合度 3 ～ 20 の鎖状乳酸オリゴマーを実質的に含まないものが好ましい。

本発明のさらに別の側面によれば、上記した本発明による体力増進剤またはグリコーゲン蓄積促進剤を含む健康食品または補助食品が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、体力増進剤、グリコーゲン蓄積促進剤、又はそれらを含む補助食品の製造における、縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の有効量をヒトなどの哺乳動物に投与することを含む、体力を増進するための方法またはグリコーゲンの蓄積を促進する方法が提供される。

図面の簡単な説明

図 1 は、本実施例で行った試験の実施方法を示す図である。

図 2 は、CPL 投与 3 週間のトレーニング量と体重の変化を示す図である。

図 3 は、体重の日内変化を示す図である。

図 4 は、合宿 30 日後の plasma lipid の変化を示す図である。

図 5 は、赤血球脂質の変化を示す図である。

図 6 は、plasma particle image を示す図である。

図 7 は、対照群と CPL 投与群における plasma particle の比較を示す図であ



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

る。

図 8 は、CD 56 による NK 細胞の比率 (%) を示す図である。

図 9 は、運動中および回復期におけるエネルギー消費量の経時的変化を示す図である。

図 10 は、運動中および回復期における呼吸商の経時的変化を示す図である。

図 11 は、CPL 投与の前後におけるエネルギー消費量の変化を示す図である。

図 12 は、タイムトライアル後の血中乳酸濃度の変化を示す図である。

図 13 は、CPL 投与の前後におけるエネルギー消費量の変化を示す図である。

図 14 は、本明細書の製造例 1 で得られたポリ乳酸混合物の質量スペクトルを示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様および実施方法について詳細に説明する。

本発明の体力増進剤およびグリコーゲン蓄積促進剤は、縮合度 3 ~ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含むものである。

本発明の体力増進剤は、好ましくは、運動選手の持久力の維持又は向上のために、あるいは一般的に疲労回復のために広く使用することができる。

本発明の体力増進剤は、特に好ましくは長距離選手等の持久力を必要とする運動選手に投与することによってその効果を発揮できる。長距離選手の持久性トレーニングは例えば 21 km / 日であるが、2 カ月間の合宿期間等では 40 ~ 60 km / 日のトレーニングが負荷される。このようなトレーニングストレスに耐えられるか否かは長距離選手にとって重要な問題である。

例えばトレーニングストレスに対する抵抗性の指標の一つとして挙げられる体重変動では持久能力 (10,000 m) の高い選手では体重減少が少なく、体重変化量はこの指標となり得る。

本発明の縮合度 3 ~ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤を摂取すると、トレーニング期間中における体重減少が少なく、体重回復も



速いことから、運動選手の持久力の維持又は向上のために有用であると考えられる。

さらに、体力増進剤を摂取すると、体重減少が少なく体重回復も速いのみならず、ナチュラルキラー（NK）細胞の有意な増加が認められ、免疫系が賦活化されることが判明した。これらの結果より、本発明の体力増進剤は、疲労回復、特に運動選手の疲労回復のために使用することができる。

本発明のグリコーゲン蓄積促進剤の具体的な使用例としては、例えば、以下の（１）～（４）に記載するような利用が考えられる。しかし、以下の使用例は単なる例示にすぎず、グリコーゲンの蓄積の促進を目的とする限り、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤の使用目的は何ら限定されるものではない。

（１）疲労の原因の一つとして、筋肉および／または肝臓のグリコーゲンの枯渇が挙げられるので、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を、例えば、ドリンク剤として日常的に摂取することによって体内のグリコーゲン蓄積量を増やすことができ、これにより疲労を軽減または回復することができる。即ち、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を摂取することにより、疲労を感じることなく働ける労働時間の延長が可能であり、また疲労により能率低下の軽減や事故の発生の防止を達成することができる。従って、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、疲労回復のために有用である。

（２）筋肉中のグリコーゲン蓄積量を増やすことは運動選手の記録向上に不可欠である。筋肉中のグリコーゲン蓄積量を増やすための方法として種々の方法が提案されているが、一般的には困難であった。本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を摂取することによって、さらに好ましくは運動と併用して本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を摂取することによって、容易、安全、且つ効果的に筋肉のグリコーゲンの蓄積量を増やすことが可能であり、これにより運動選手の記録向上に貢献できる。特に本発明のグリコーゲン蓄積促進剤の有効成分である環状乳酸オリゴマーは生体適合性の高い乳酸を構成成分としているため、禁止薬物の使用に該当することなく安全に使用できることを特徴とする。従って、本発明のグリコーゲン



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

蓄積促進剤は、筋肉の運動能力の増進のために有用である。

(3) 癌（特には末期癌）患者において悪液質を引き起こす物質の一つとしてインターロイキン6が知られている。インターロイキン6は肝臓のグリコーゲン量を大きく減少させ、これにより患者のQOL (Quality of Life) は低下していた。本発明のグリコーゲン蓄積促進剤をこれらの患者に投与することによって、肝臓グリコーゲンの蓄積量の増大、或いは少なくとも肝臓グリコーゲンの減少の抑制を達成することが可能であり、これにより患者のQOLの改善を達成できる。従って、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、患者のQOL改善のために有用である。

(4) 新鮮な魚介類および畜産物ほどグリコーゲン含有量が多く、美味しいことが一般的に知られている。本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を利用して繁殖魚介類や畜産物のグリコーゲン含有量を増すことによって養殖魚介類や畜産物の肉質を改善し、それにより味の向上を達成することが可能である。従って、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、肉質改善のために有用である。

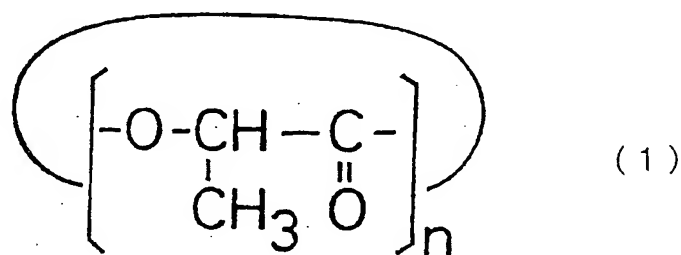
本発明の体力増進剤、グリコーゲン蓄積促進剤、並びにこれらを含む補助食品においては、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が有効成分として用いられる。

本明細書で言う「ポリ乳酸混合物」とは、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸が任意の割合で存在する混合物を意味する。即ち、「混合物」という用語は、縮合度3～20の何れかを有するポリ乳酸の混合物であることを意味すると同時に、環状および鎖状のポリ乳酸の混合物を含む概念としても用いられる。このような「ポリ乳酸混合物」は、本明細書中以下に述べるように、乳酸を脱水縮合し、適当な方法で精製することにより得ることができる。なお、本明細書では便宜上「ポリ乳酸混合物」という用語を用いたが、この中には一定の縮合度を有する環状のポリ乳酸または一定の縮合度を有する鎖状のポリ乳酸といった単一成分から成るポリ乳酸も含まれる。



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

縮合度とは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸単位の数进行意味する。例えば、環状のポリ乳酸は下記の構造式を有することが推測されるが、式中的 n が縮合度を表す（即ち、 $n = 3 \sim 20$ ）。



本明細書で単に「乳酸」と称する場合、この乳酸にはL-乳酸、D-乳酸またはこれらの任意の割合の混合物の全てが包含される。本発明においては好ましくは、乳酸は実質的にL-乳酸から成る。ここで言う「実質的に」とは、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率〔即ち、 $(\text{L-乳酸単位数} / \text{L-乳酸単位数} + \text{D-乳酸単位数}) \times 100$ 〕が、例えば70%以上、好ましくは80%以上、より好ましくは85%以上、さらに好ましくは90%以上、特に好ましくは95%以上であることを意味する。なお、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率は、出発物質として使用する乳酸中に存在するL-乳酸とD-乳酸の比率に依存する。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤は、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むことを特徴とし、好ましくは環状のポリ乳酸混合物を少なくとも含むものである。鎖状のポリ乳酸混合物を含有する場合、その含有量は特に限定されるものではないが、全ポリ乳酸混合物に対して、好ましくは50重量%以下、より好ましくは40重量%以下、さらに好ましくは30重量%以下、さらに好ましくは20重量%以下、例えば10重量%以上20重量%である。

また、本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤は鎖状乳酸オリゴマーを実質的に含まない場合もある。本明細書で言う「実質的に含まない」とは、鎖状のポリ乳酸混合物の含有量が、全ポリ乳酸混合物に対して10重量%未満、よ



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

り好ましくは5重量%未満、さらに好ましくは3重量%未満であることを意味する。

縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、特開平9-227388号公報、特開平10-130153号公報、または特願平11-39894号明細書（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）などに記載の製造方法により得ることができる。

より具体的には、例えば、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、下記の方法Aにより得ることができる。

方法A：

先ず、乳酸（好ましくは、実質的にL-乳酸から成る乳酸）を不活性雰囲気下で脱水縮合させる。不活性雰囲気としては、例えば、窒素ガス、アルゴンガスなどが挙げられるが、窒素ガスを用いるのが好ましい。

脱水縮合反応は、常圧～1 mmHg程度の減圧下、110～210℃、好ましくは130～190℃の温度で行われるが、段階的減圧および段階的昇温によって行うのが特に好ましい。反応時間は適宜設定できるが、例えば1～20時間反応を行うことができる。段階的減圧および段階的昇温を用いる場合には、反応時間を2以上から成る部分的な反応時間に分け、それぞれの部分において圧力と温度を設定して反応を行う。段階的減圧を用いる場合は、例えば、常圧→150 mmHg→3 mmHgと減圧することができ、段階的昇温を用いる場合は、例えば、145℃→155℃→185℃と昇温することができる。実際には、これらを組み合わせて、例えば、145℃で常圧で3時間、145℃で150 mmHgで3時間、155℃で3 mmHgで3時間そして185℃で3 mmHgで1.5時間反応を行うことができる。

次いで、この脱水縮合反応により得られた反応混合物にエタノールおよびメタノールを加え、濾過して濾液を乾燥してエタノールおよびメタノール可溶分が得



.

.

.

.

.

.

.

.

られる。即ち、本明細書で言う「エタノールおよびメタノール可溶分」とはエタノールとメタノールの混合液に可溶な画分を意味する。なお、エタノールおよびメタノール可溶分を得る際には、脱水縮合反応の反応混合物をエタノールおよびメタノールと混合するが、その際のエタノールとメタノールの比率は適宜設定することができ、例えばエタノール：メタノール＝１：９である。なお、反応混合物にエタノールとメタノールを添加する順番、方法などは限定されず、適宜選択することができ、例えば、脱水縮合反応の反応混合物に先ずエタノールを添加し、次いでメタノールを添加することができる。

上記で得られたエタノール・メタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィー、特にオクタデシルシラン（ODS）カラムを用いたクロマトグラフィーに付し、まずpH 2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離する画分を除去し、次いでpH 2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液、好ましくは99重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離してくる画分を採取すると、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が得られる。

上記のようにして得られた環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、水酸化ナトリウムなどのアルカリ物質で中和し、減圧乾燥後、常法により下記に述べるような所望の形態に製剤化することができる。

本発明で用いる縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を製造するための別法としては、例えば、特願平11-265715号明細書に記載された方法（方法Bとする）または特願平11-265732号明細書に記載された方法（方法Cとする）を挙げることができる（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）。以下、方法Bおよび方法Cについて具体的に説明する。

方法B：

この方法は、ラクチド（3，6-ジメチルー1，4-ジオキサソーン-2，5-ジオン）をRYMe（式中、Rは脂肪族基、芳香族基、置換又は未置換のシリル基、

又は乳酸アミド基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONH}_2$ 基を示し、Yは酸素原子、イオウ原子、又はNR'を示し、ここでR'は水素原子、脂肪族基または芳香族基を示し、Meはアルカリ金属)で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることによって環状乳酸オリゴマーを製造する方法である。

本明細書において脂肪族炭化水素基は、直鎖状、分枝鎖状、環状またはこれらの組み合わせの何れでもよく、また飽和でも不飽和のものでもよく、炭素数は1～12、好ましくは1～6である。脂肪族炭化水素基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、オクチル、ドデシル等の鎖状(直鎖および分枝鎖の両方を含む)のアルキル基、並びにシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)を挙げることができる。

本明細書において芳香族炭化水素基は、アルキル基などの置換基を有していてもよいアリール基、アリールアルキル基が包含され、炭素数は6～12、好ましくは6～10である。アルキル基などの置換基を有していてもよいアリール基としては、フェニル、トリル、ナフチル等が挙げられ、アリールアルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

置換又は未置換のシリル基における置換基としては、脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基などが挙げられ、置換シリル基の具体例としては、トリメチルシリル基、トリフェニルシリル基又はモノブチルジメチルシリル基などが挙げられる。

Meで表されるアルカリ金属としては、リチウム、ナトリウムまたはカリウムなどが挙げられ、好ましくはリチウムである。

R Y Meで表されるアルカリ金属化合物は、n-ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属にR' - Y H(式中、R'は脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基を示し、Yは酸素原子又はイオウ原子を示す)を反応させることによって得ることができる。

具体的には、R' - Y Hで表されるアルコール化合物またはチオール化合物を適当な溶媒(例えば、無水テトラヒドロフランまたは無水ジエチルエーテルなど



4

4

4

4

4

4

4

4

のエーテル系溶媒など)に溶解した溶液に、アルコール化合物またはチオール化合物とほぼ等しい当量のn-ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属を添加し、攪拌することで反応を行うことができる。

反応は低温(例えば-78℃)で数分~1時間程度行えばよい。

ラクチド(3,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン)を、アルカリ金属化合物(RYMe)の存在下で反応させて本発明で用いる環状乳酸オリゴマーを製造する際には、上記で得たアルカリ金属化合物を含む反応混合物に、適当な溶媒(例えば、無水テトラヒドロフランなど)中のラクチド溶液を添加して、攪拌することによって環状乳酸オリゴマーを製造することができる。

アルカリ金属化合物(RYMe)とラクチドの使用量はモル比で1:1~1:10、好ましくは1:2~1:5程度であり、例えば、1:3または1:4である。

反応温度は-78℃~室温である。反応は、-78℃の温度で開始し、徐々に室温にまで昇温させるように実施するのが好ましい。また、反応圧力は特に限定されず、好ましくは常圧である。

上記したようにこの反応は、好ましくは溶媒の存在下で実施される。反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒が好ましく、例えば、エーテル系溶媒(無水テトラヒドロフランまたは無水ジエチルエーテルなど)等を用いることができる。

反応は、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行うのが好ましい。

上記した本発明で用いる環状乳酸オリゴマーの生成反応のメカニズムについて、以下において更に説明する。但し、本発明はこの理論に拘束されることはなく、本発明においてはこのメカニズムとは異なる反応で生成した環状乳酸オリゴマーを使用してもよい。

前記反応(以下、アルカリ金属がLiである場合を例にして説明する)では、先ず、リチウム化合物とラクチドとが反応して、下記一般式



.

.

.

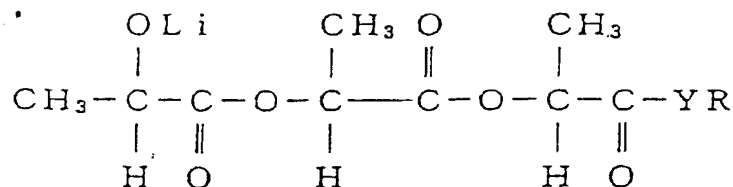
.

.

.

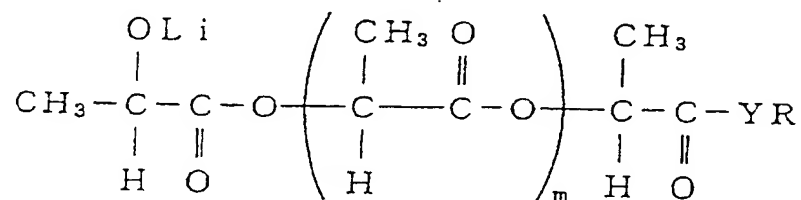
.

.



(式中、Y及びRは前記と同じ意味を有する)

で表される鎖状乳酸誘導体が生成し、この化合物にラクチドが反応して、下記一般式：



(式中、mは1から21の数を示す、Y及びRは前記と同じ意味を有する)

で表される鎖状乳酸オリゴマーが生成し、この化合物は、それからR Y L iが脱離し、環化し、これにより、前記一般式(1)の環状乳酸オリゴマーが生成するものと考えられる。

前記のようにして得られる乳酸オリゴマーの組成(即ち、環状乳酸オリゴマーと鎖状乳酸オリゴマーの混合比率)は、反応助剤として用いるアルカリ金属化合物によって変動する。アルカリ金属化合物として炭素数1～3のアルキルアルコールのアルカリ金属化合物(R O M e)(式中、Rは炭素数1～3のアルキル基を示し、M eはアルカリ金属を示す)を用いる場合には、環状乳酸オリゴマーと鎖状オリゴマーとの混合物(環状乳酸オリゴマーの割合：80～85重量%)が得られる。一方、アルカリ金属化合物としてトールアルアルコール等の炭素数4以上のアルキルアルコールのリチウム化合物や、チオフェノール化合物を用いるときには、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

本発明で用いる環状乳酸オリゴマーの重合度は3～20であり、好ましくは3～17である。この重合度は、使用するアルカリ金属化合物の種類、反応温度、



反応時間によって変動する。

また、上記したアルカリ金属化合物の存在下におけるラクチドの重合反応の反応生成物の中には、異なる重合度の環状の（さらに場合によっては鎖状の）乳酸オリゴマーの混合物が存在するものと考えられる。本発明では、異なる重合度の乳酸オリゴマーから成る混合物を用いることができるが、上記した異なる重合度の乳酸オリゴマーを含む反応混合物から異なる分子量の化合物を分離するのに適した手段（例えば、ゲル濾過、HPLCなど）によって一定の重合度を有する単一の乳酸オリゴマーを精製し、これを用いてもよい。

前記した環状乳酸オリゴマーの製造方法において、アルカリ金属化合物として、乳酸アミドのアルカリ金属化合物（特にはリチウム化合物）（即ち、Rが $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CONH}_2$ 基である化合物）を用いる以外は前記と同様にして反応を行うことによって、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

方法C：

この方法は、(i) 乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドを留出させずに副生水のみを留出除去する第1加熱工程、

(ii) 該第1加熱工程終了後、反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させるとともに、その降圧に際し、ラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力条件及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して鎖状乳酸オリゴマーを主成分とする脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、

(iii) 該第2加熱工程終了後、0.1～3 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱して該鎖状乳酸オリゴマーを環化させ、環状オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

からなることを特徴とする方法である。



この方法では先ず、第1加熱工程において、減圧下において乳酸を加熱し、脱水縮合反応させる。この場合の反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この第1加熱下での反応は、その反応を円滑に進行させるために、乳酸の脱水縮合により生成する副生水を留去させるが、この場合、乳酸2分子の脱水縮合物であるラクチドが留去しないように実施する。このためには、反応圧力を減圧、好ましくは300～500 mmHg、より好ましくは350～400 mmHgに保持し、この圧力条件下において、100～140℃、好ましくは130～140℃の範囲に加熱するのがよい。この第1加熱工程での反応により、主に、乳酸の3～23分子の脱水縮合物を主成分とする反応生成物が生じる。

上記第1加熱工程の終了後、第2加熱工程において、高められた平均重合度のオリゴマーが得られるように、前記第1加熱工程における反応温度よりも高められた温度、好ましくは145～180℃、より好ましくは150～160℃の温度に加熱するとともに、反応圧力を10～50 mmHg、好ましくは15～20 mmHgの圧力に降下させてさらに脱水縮合反応を継続する。

この反応も、前記第1加熱工程の反応の場合と同様に、反応を円滑に進行させるために副生水を留去させるが、ラクチドが留去しない条件で実施する。反応圧力を前記範囲の圧力にまで降下させる速度（降圧速度）は、ラクチドの留出を回避し、且つ反応効率を高めるためには、0.25～5 mmHg/分、好ましくは0.5～1 mmHg/分の範囲に保持することが通常は必要である。前記範囲より低い降圧速度では、その所定圧まで降圧させるのに必要な時間が長くなるため好ましくなく、一方、前記範囲より高い降圧速度では、ラクチドが副生水とともに留去するようになるので好ましくない。

反応圧力が所定圧力にまで降下後、この反応圧力において、さらに反応を継続する。この場合の加熱時間は、3～12時間、好ましくは5～6時間である。

前記第2加熱工程での反応により、平均重合度が3～30、好ましくは3～23の乳酸オリゴマーが得られるが、この場合のオリゴマー中の環状オリゴマーの割合は、通常、70～80 wt%程度である。



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.

11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20.

21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30.

31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40.

41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50.

51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60.

61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70.

71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80.

81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90.

91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

上記第2加熱工程終了後、第3加熱工程において、反応圧力を0.25～5 mmHg、好ましくは0.5～1 mmHgに保持し、145～180℃、好ましくは150～160℃の温度でさらに反応を継続する。反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この場合に生じる副生水も留去させる。この場合、ラクチドの留去も回避させることが好ましいが、反応生成物にはラクチドは殆んど含まれないので、その降圧速度を格別遅くする必要はない。

前記第3加熱工程での反応により、平均重合度3～30、好ましくは3～23で、かつ環状オリゴマーの割合が90重量%以上、好ましくは99重量%以上の乳酸オリゴマーが生成される。

なお、上記方法A、BおよびCは本発明で用いるポリ乳酸混合物の製造方法の具体例の一部を示したものにすぎず、本発明においては他の方法で製造されたポリ乳酸混合物を用いることもできる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤の形態は特に限定されず、経口投与又は非経口投与用の製剤形態の中から目的に最も適した適宜の形態のものを選択することが可能であり、好ましくは経口投与用の製剤である。

経口投与に適した製剤形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、ドリンク剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤、懸濁剤、チュアブル剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、例えば、注射剤（皮下注射、筋肉内注射、又は静脈内注射など）、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、座剤、ゲル剤若しくは軟膏剤などが挙げられるが、これらに限定されることはない。

経口投与に適当な液体製剤、例えば、溶液剤、乳剤、又はシロップ剤などは、水、ショ糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを用いて製造することができる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、又は顆粒剤などの固体製剤の製造には、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリ



4
.
.
.
.
.
.

.....
.....
.....

ン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いることができる。

非経口投与に適当な注射用又は点滴用の製剤は、好ましくは、受容者の血液と等張な滅菌水性媒体に有効成分である上記の物質を溶解又は懸濁状態で含んでいる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体などを用いて溶液を調製することができる。腸内投与のための製剤は、例えば、カカオ脂、水素化脂肪、又は水素化カルボン酸などの担体を用いて調製することができ、座剤として提供される。また、噴霧剤の製造には、有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させることができ、受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ有効成分の吸収を容易ならしめる担体を用いることができる。担体としては、具体的には、乳糖又はグリセリンなどが例示される。有効成分である物質及び使用する担体の性質に応じて、エアロゾル又はドライパウダーなどの形態の製剤が調製可能である。これらの非経口投与用製剤には、グリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種又は2種以上の補助成分を添加することもできる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤は、栄養ドリンク剤などのドリンク剤に配合したり、食品添加物として健康食品に配合することもできる。本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤を含む製品の具体例としては、医薬品のみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、飼料添加物など一般に呼称される、飲料を含む健康食品または補助食品が挙げられる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤の投与量及び投与回数は、投与目的、投与形態、投与対象の年齢、体重または健康状態、運動選手の場合には負荷される運動量などの条件などの種々の要因により適宜設定することができるが、一般的には、有効成分の投与量として一日当たり10～2000mg/kg、好



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

ましくは $10 \sim 200 \text{ mg/kg}$ 、より好ましくは $50 \sim 150 \text{ mg/kg}$ である。上記投与量の製剤を一日1～4回程度、好ましくは2～4回程度に分けて投与することが好ましい。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤の投与時期は特に限定されず、例えば、運動選手の場合には運動の前、運動中又は運動後などを含む任意の時期並びに任意の期間に渡って投与することができる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤は、ヒトを含む任意の動物に投与することができるが、好ましくはヒト、食用動物（例えば、養魚貝類、または豚、牛もしくは鶏などの畜産動物）、競走馬、イヌゾリ用犬、闘犬などに投与される。

本発明はさらに、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む補助食品にも関する。即ち、本発明で用いる縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物はまた、上記したような単独の製剤の形態で投与されるのみならず、飲食品の中に配合して用いることができる。ポリ乳酸混合物を配合できる飲食品の具体例としては、例えば、チューインガム、チョコレート、キャンディー、錠菓、ゼリー、クッキー、ビスケット、ヨーグルト等の菓子類、アイスクリーム、氷菓等の冷菓類、茶、清涼飲料（ジュース、コーヒー、ココア等を含む）、栄養ドリンク剤、美容ドリンク剤等の飲料、パン、ハム、スープ、ジャム、スパゲティー、冷凍食品など全ての飲食物を挙げることができる。あるいは、本発明で用いるポリ乳酸混合物は調味料、食品添加剤などに添加して用いることもできる。本発明の上記飲食品（補助食品）を用いることにより、体力増進効果を発揮でき、実質的に有害な副作用を示さない安全な飲食品を提供することができる。

本発明の補助食品はあらゆる形態の飲食品を包含するものであり、その種類は特に制限されず、上記したような各種飲食物、あるいは各種栄養組成物、例えば各種の経口又は経腸栄養剤や飲料等に、本発明の体力増進剤またはグリコーゲン蓄積促進剤を配合して補助食品として提供することができる。このような補助食



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

品の組成としては、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の他に、蛋白質、脂質、糖質、ビタミン及び／又はミネラル類などを含めることができる。補助食品の形態は特に限定されず、摂取しやすい形態であれば、固形、粉末、液体、ゲル状、スラリー状等のいずれであってもよい。

補助食品中におけるポリ乳酸混合物の含有量は特には限定されないが、一般的には0.1～20重量%、より好ましくは0.1～10重量%程度である。

補助食品に含まれるポリ乳酸混合物の量は、本発明の目的とする運動時の持久力並びに体力の向上を発揮できる程度に含まれることが好ましく、好ましくは運動前或いは運動時に摂取される飲食物1食中に0.1gから10g程度、より好ましくは0.5gから3g程度である。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によっていかなる点においても限定されることはない。

実施例

製造例1：ポリ乳酸混合物（以下、CPLとも称する）の製造

マントルヒーターに収めたセバラブルフラスコにL-乳酸（D-乳酸も混入しているもの）500mlを入れた。窒素ガス300ml／分の流入及び攪拌を行い、溜出水は保温した下降型接続管を経て還流冷却器付フラスコに導きながら、145℃で3時間加熱した。更に150mmHgに減圧して同温度で3時間加熱した後、3mmHgの減圧下155℃で3時間、最後に3mmHgの減圧下185℃で1.5時間加熱し、反応生成物であるポリ乳酸を得た。

得られたポリ乳酸は100℃に保ち、エタノール100mlに続いてメタノール400mlをそれぞれ加えた後放冷した。これをメタノール500ml中に加え、よく攪拌して静置した後濾過して精製した。その濾液を減圧乾燥してアセトニトリルに溶解し、全量を200ml（原液）とした。

この原液を、予め平衡化した逆相ODSカラム（TSK gel ODS-80TM）にかけ、0.01M塩酸を含む30%、50%および100%アセトニトリル（p



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

H 2 . 0) でステップワイズに溶離し、アセトニトリル 1 0 0 % 溶出画分であるポリ乳酸 (縮合度 3 ~ 2 0) を得た。得られた物質の質量スペクトルを図 1 4 に示す。図 1 4 中の規則的なフラグメントイオンピークから明らかなように、得られたポリ乳酸の混合物は、環状縮合体を主体とし、直鎖状縮合体が少量混在した状態になっている。

試験例 1 :

(試験方法)

試験の実施方法を図 1 に示す。C P L 投与群 (n = 1 0) と対照群 (n = 1 0) に分け、夏期合宿期間 (6 0 日) とその後 3 0 日間を中心に、トレーニング量、体重変化、血液検査、血清脂質分析・定量、N K 細胞数、plasma particle images について検討した。

C P L 投与群では、1 日当たり 1 0 g の量の C P L を 6 0 日間に渡り摂取させた。

(結果)

1. トレーニング量に対する対照群並びに C P L 投与群の体重変化

最初の 3 週間におけるときのトレーニング量 (k g / 日) と各群の体重変化を図 2 に示した。対照群に比べ、C P L 投与群では平均的な体重減少が少なく、特に合宿後半にその傾向が強く認められた。

2. 体重の日内変動における差

トレーニング量の多い日 (3 0 ~ 4 0 k m) について、体重の日内変化を図 3 に示した。早朝、朝練習後、本練習前、本練習後、夕食前、翌日と 6 回に渡る体重測定では、その日の練習の影響が認められる。しかし、合宿最後になると、C P L 投与群と対照群との間に差が認められるようになった。対照群では体重の回復が翌日まで遅延するが、C P L 投与群では、体重回復が早いことが分かる。

この結果から、C P L を投与することによりトレーニングに対する耐久性が強く出現していることが分かる。



.
.
.
.
.
.
.

3. 血液検査結果

最初の3週間にわたるトレーニング前後の血液検査結果を表1に示す。トレーニング前後での血液検査結果には、何れの測定値においても有意な差は認められなかった。



| | CK | GOT | GPT | LDH | T-ch | TG | HDL | BS | Fe |
|--|----|-----|-----|-----|------|----|-----|----|----|
|--|----|-----|-----|-----|------|----|-----|----|----|

Control

| | | | | | | | | | |
|------|---------|----------|-----------|--------|--------|--------|-------|------|--------|
| B.T. | 232±103 | 29.8±9.1 | 24.2±11.9 | 213±43 | 168±34 | 60±20 | 76±17 | 85±6 | 104±35 |
| A.T. | 220±111 | 31.9±9.2 | 31.1±13.5 | 215±48 | 179±15 | 115±45 | 72±8 | 85±7 | 100±24 |

CPL

| | | | | | | | | | |
|------|---------|-----------|-----------|--------|--------|--------|-------|------|--------|
| B.T. | 188±120 | 26.9±5.2 | 19.7±3.9 | 204±42 | 175±25 | 65±25 | 72±11 | 85±5 | 97±26 |
| A.T. | 240±191 | 38.1±20.7 | 36.8±30.2 | 216±31 | 193±22 | 109±90 | 71±12 | 87±5 | 136±41 |

23

| | WBC | RBC | Hgb | Hct | MCV | MCH | MCHC | PII |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|

Control

| | | | | | | | | |
|------|-----------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| B.T. | 51.9±10.0 | 478.9±38.8 | 15.2±1.1 | 44.9±3.0 | 93.8±3.5 | 31.8±1.2 | 33.9±0.5 | 16.8±3.1 |
| A.T. | 59.0±11.3 | 489.0±36.4 | 15.0±1.1 | 45.4±3.0 | 92.8±3.1 | 30.8±1.4 | 33.1±0.5 | 18.2±3.6 |

CPL

| | | | | | | | | |
|------|----------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| B.T. | 58.9±8.8 | 480.0±31.7 | 15.2±0.8 | 44.9±2.4 | 92.8±4.3 | 31.7±1.1 | 33.8±0.5 | 17.4±2.3 |
| A.T. | 63.9±3.8 | 489.7±15.2 | 15.2±0.5 | 45.5±1.2 | 93.0±3.1 | 30.9±1.0 | 33.3±0.5 | 19.5±2.5 |

表1 3週間にわたるトレーニング前後の血液検査結果



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

4. Plasma lipid に対する影響

合宿30日後の plasma lipid の結果を図4に示した。CPL投与群では plasma FFAが極めて高まり、plasma CE、並びに総リン脂質(TPL)にも増加が起きた。しかし、plasma TGには増加はなかった。

5. 赤血球脂質の変化

合宿期間終了1カ月ごとに赤血球脂質を分析・定量した(図5)。1mlの赤血球脂質として表示したが、PE(ホスファチジルエタノールアミン)、PC(ホスファチジルコリン)、PS(ホスファチジルセリン)について、それぞれCPL投与群での脂肪酸組成率の有意な変化が認められた。量的に多いPCではリノール酸の増加があった。

6. Plasma particle image

ALTRA-EPICSを用いて、plasma particle image を作成した(図6)。典型的例では、CPL投与群の plasma には小さな particle が多く出現していることが分かる。この結果を図7にまとめた。統計学的にもCPL投与により全体的に plasma particle が小さくなっていることが分かる。

7. NK細胞

ALTRA-EPICSを用いて、CD56によるNK細胞(%)を表示した。図8はその結果を示す。CPL投与により、NK細胞の有意な増加が認められた。

8. 10000m走の記録の更新

合宿2カ月後に10000m走の記録会を実施した。トレーニングに耐える身体とともに、持久性能力の向上をテストする方法である。

対照群では10名中の3名が記録を更新したのに対して、CPL投与群では9名中の6名が記録を更新した。CPL投与群では対照群に比べ、約2倍の記録更



新者が出現した。

9. まとめ

上記結果をまとめると以下の通りである。

(1) C P L 投与群では体重減少が少なく、体重回復も速い。

(2) C P L 投与群では plasma lipids の plasma CE、FFA、TPL に有意な増加が認められた。

(3) 赤血球脂質では P E (ホスファチジルエタノールアミン) に増加が認められた。

(4) Plasma particle image には有意な変化が生じていた。

(5) C D 5 6 による N K 細胞は C P L 投与により増加が生じていた。

(6) 1 0 , 0 0 0 m 走記録の更新では、C P L 投与群で 2 倍となった。

これらの結果から、C P L 投与は単に体重、脂肪組織に限定されず、生体全体のストレス対応システムに影響しているものと考えられる。また、C P L 投与によりトレーニングに対する耐久性が増大することから、補助食品等として有用である。

試験例 2 :

(方法)

対象は、健常な成人男子 3 名 (平均年齢 4 5 歳) とした。運動負荷強度は、血中乳酸濃度 4 m M レベルを指標とした持続的運動を用いた。この 4 m M レベルの負荷強度を求める方法は、トレッドミル (傾斜角を 8 % に固定) を用い、4 ~ 5 種類の異なった速度を各個人の運動能力に応じて選び、低速度からそれぞれ 6 分間のランニングを行わせた。各運動の間には、6 分間の休息時間を入れた。血中乳酸濃度は、各 6 分間の運動終了直後に指先から微量の採血を行って測定した。血中乳酸 4 m M レベルの判定は、トレッドミル速度に対して血中乳酸濃度をプロットして、乳酸濃度が 4 m m o l / l に相当する速度を内挿法にて算出した。本試験では、この 4 m M レベルに相当するトレッドミル速度で 2 0 分間の持久走を



CPL投与12日、20日および40日後にそれぞれ負荷して、その時のエネルギー代謝の変動を比較検討した。運動時の環境条件は、気圧760mmHg、室温20℃、相対湿度55%に保持するように環境制御を行った。なお、CPLの1日投与量は10gとした。

測定項目および測定方法は、血中乳酸濃度がグルコース・ラクテートアナライザー2300STAT(YSI社)、エネルギー代謝量がテレメトリー式呼吸代謝計測装置K4(Cosmed社)をそれぞれ用いて求めた。

(結果)

各投与条件下での運動中および回復期(10分間)におけるエネルギー消費量の経時的变化(図9)は、運動中、CPL投与40日後がCPL投与12日および20日後に比較して低値を示していた。なお、運動中の全エネルギー消費量は、CPL投与12日後が300kcal、投与20日後が306kcal、投与40日後が286kcalであった。

図10に示した各条件下での運動中および回復期における呼吸商の経時的变化は、運動中および回復期とも投与40日後が投与12日および投与20日後に比して、高値を維持していた。呼吸商より推定した脂肪および糖質からのエネルギー消費量は、運動中、投与12日後で脂肪が188kcal、糖質が112kcal、投与20日後で脂肪が172kcal、糖質が135kcalとなり、さらに、投与40日後では脂肪のエネルギー消費量が66kcalに低下したのに対して、糖質が220kcalに上昇した。

上記した通り、試験例2では、運動中、CPL投与12日および20日後の呼吸商と比較して、CPL投与40日後では顕著な呼吸商の上昇が見られた。これらの結果は、運動習慣を有していないヒトでは長期間、CPL投与を継続すると、運動のエネルギーが主として糖代謝に依存してくる可能性を示唆している。

試験例3:

(方法)



対象は、主に糖代謝が中心の競技で、日常、激しいトレーニングを行っている競艇選手3名（平均年齢19歳）とした。運動負荷方法は、CPL投与前、CPL投与14日および30日後にローイングエルゴメーターを用い、試験例2と同様に、血中乳酸濃度を指標とした運動を20分間に渡り行い、その後、10分間の休息を挟み、1000mタイムトライアルを負荷して、エネルギー代謝及びパフォーマンステストを比較検討した（エネルギー代謝に関しては、CPL投与前と投与14日後の比較）。なお、CPLの1日投与量は6gとした。

（結果）

図11に示した血中乳酸濃度を指標とした運動時（20分間）の全エネルギー消費量、糖質および脂肪からのエネルギー消費量は、CPL投与前および投与14日後のいずれもほぼ同値であった。次に、休息後の1000mタイムトライアルは、投与前が3分26秒5であったのに対して、投与14日後で3分23秒6、さらに、投与30日では3分20秒7と顕著な短縮が認められた。タイムトライアル後の血中乳酸濃度（図12）は、CPL投与14日および30日後のいずれも投与前に比して、高値を示した。図13に示した全エネルギー消費量は、CPL投与14日後（67kcal）では投与前（78kcal）に比較して、低値が認められた。

上記した通り、糖代謝が中心の競技で、日常、激しいトレーニングを行っているスポーツ選手では、CPL投与により糖質の嫌気性および好気性代謝を改善させながら、より効率的なエネルギー利用が行われ、パフォーマンスを向上できる可能性が示唆される。

製造例2

窒素雰囲気下、50mlの二口ナス型フラスコに0.033g（1.03mmol）のメタノールを溶かしたTHF溶液（2ml）を加え、アセトンバスで-78℃まで冷却し、0.64ml（1.00mmol）のn-ブチルリチウムを加え15分攪拌した。さらに0.576g（4.00mmol）の（3R, 6R）



.

.

.

.

.

.

.

.

— (+) — 3, 6 — ジメチル — 1, 4 — ジオキサン — 2, 5 — ジオンを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで 4 時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物を 0.551 g (回収率 90.5%)、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴマーの重量比率が 84 : 16 で得た。

製造例 3

窒素雰囲気下、50 ml の二口ナス型フラスコに 0.054 g (1.17 mmol) のエタノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、アセトンバスで -78°C まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の *n* — ブチルリチウムを加え 15 分攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol) の (3R, 6R) — (+) — 3, 6 — ジメチル — 1, 4 — ジオキサン — 2, 5 — ジオンを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え 30 分攪拌した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えてアセトンバスをはずし室温に戻した。その後エーテル 20 ml で 8 回抽出し、エーテル層を飽和食塩水 30 ml で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、1 時間攪拌乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物として 0.535 g (回収率 84.9%)、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴマーの重量比率が 82 : 18 で得た。

製造例 4

窒素雰囲気下、50 ml の二口ナス型フラスコに 0.062 g (1.03 mmol) の 2 — プロパノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、アセトンバスで -78°C まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の *n* — ブチルリチウムを加え 15 分攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol) の (3R,



.

.

.

.

.

.

.

.

6 R) - (+) - 3, 6-ジメチル-1, 4-ジオキサン-2, 5-ジオンを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加えて攪拌し、室温まで4時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml加え、さらに水10 mlを加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物として0.589 g (回収率92.3%)、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴマーの重量比率が80:20で得た。

製造例5

窒素雰囲気下、25 mlの二口ナス型フラスコに0.074 g (1.00 mmol)のtert-ブタノールを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え、アセトンバスで-78°Cまで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol)のn-ブチリチウムを加え加え15分攪拌した。さらに0.434 g (3.01 mmol)の(3R, 6R) - (+) - 3, 6-ジメチル-1, 4-ジオキサン-2, 5-ジオンを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え攪拌し、室温まで2.5時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml加え、さらに水10 mlを加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素がR配置を有する環状オリゴ乳酸が0.537 g (回収率82.5%)、 $[\alpha] = +125.1^\circ$ 、 $mp = 132.5 \sim 133.4^\circ\text{C}$ で得た。

製造例6

窒素雰囲気下、50 mlの二口ナス型フラスコに0.117 g (1.06 mmol)のチオフェノールを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え、アセトンバス



.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

で -78°C まで冷却し、 0.64 ml (1.00 mmol)の n -ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol)の(3R, 6R)-(+)-3,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオンを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え攪拌し、4時間かけて室温まで徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一度乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物を 0.612 g (回収率 88.3%)、NMRの解析により環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴマーが $96:4$ の重量比率で得た。

生成物のうち 0.238 g をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:エーテル $=1:2$)を用いて単離精製を行い5つの留分(fraction No. $10-1\sim 10-5$)を得た。

製造例7

窒素雰囲気下、室温で 50 ml の二口ナス型フラスコにS-($-$)-乳酸アミド 0.089 g (1 mmol)のTHF 3 ml 溶液を加え、 -78°C で n -ブチルリチウム 0.64 ml (1.00 mmol)を作用させ15分間かき混ぜた後、L-($-$)-ラクチド 0.576 g (4 mmol)のTHF 2 ml 溶液を加え30分間反応させ、 -78°C から 0°C まで昇温して1.5時間反応させた。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液を 5 ml 加え室温に戻した後、クロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し(NMR δ 0.140)、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;エーテル:ヘキサン $=2:1$)により3つに分離した。

試験例4

(1) 実験方法



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.

ウイスター系ラット（体重150g、雄）をA、B、Cの3群（各群6匹）に分けた。A群にはCE-2標準固形食（日本クレア（株）製）を与え、B、C群にはグリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食を与えた。飲料水は自由摂取させた。C群は、飼育開始後1週間は1日10分の水泳を毎日、次の1週間は1日20分の水泳を毎日、それ以後は1日30分の水泳を毎日行なわせた。

グリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食は日本クレア社に委託して作製したが、グリコーゲン蓄積促進剤（製造例2で得たもの）を1重量%含む点を除けば、それ以外の全ての栄養成分はCE2標準固形食と同じである。

飼育開始後32日で半日間の絶食の後、全ての動物をエーテル麻酔で安楽死させ、脱血後筋肉を取り出し、含まれているグリコーゲン量を定量分析した。実験結果は平均値±標準偏差で表示し、有意検定にはStudentのt-検定を用いた。

（2）実験結果

得られた結果を以下の表2に示す。

表2：筋肉グリコーゲン量に対するグリコーゲン蓄積促進剤の影響

| 群 (n) | グリコーゲン量 (mg/g 組織湿重量) | |
|---------|-------------------------|-----------------------------|
| | ヒラメ筋 | 足底筋 |
| A (n=6) | 1.72±0.47 | 5.28±0.74 |
| B (n=6) | 2.09±0.38 | 6.38±0.98 ¹⁾ |
| C (n=6) | 2.36±0.56 ¹⁾ | 7.08±1.38 ^{2), 3)} |

1) 群Aに比べて有意差有り (P<0.05)。

2) 群Aに比べて有意差有り (P<0.01)。

3) 群Bに比べて有意差有り (P<0.05)。

表2の結果から明らかなように、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食で飼育することによって足底筋のグリコーゲン含有量が有意に増大 (P<0.



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

0.05) した。特別食による飼育と水泳とを併用させるとヒラメ筋及び足底筋のグリコーゲン含有量が共に有意に増大 ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$) した。

試験例 5

(1) 実験方法

ICR系マウス (体重 10 g、雄) を D、E の 2 群 (各群 6 匹) に分けた。D 群には CE-2 標準固形食を与え、E 群にはグリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食 (試験例 4 で用いたものと同じもの) を与えた。飲料水は自由摂取させた。

飼育開始後 14 日で動物をエーテル麻酔下に安楽死させ、脱血後肝臓を取り出し、含まれているグリコーゲン量を定量分析した。実験結果は平均値 ± 標準偏差で表示し、有意検定には Student の t -検定を用いた。

(2) 実験結果

得られた結果を以下の表 3 に示す。

表 3 : 肝臓グリコーゲン量に対するグリコーゲン蓄積促進剤の影響

| 群 (n) | 肝臓グリコーゲン量 (mg / g 組織湿重量) |
|-----------|---------------------------|
| D (n = 6) | 24.9 ± 11.2 |
| E (n = 6) | 65.7 ± 7.19 ¹⁾ |

1) 群 D に比べて有意差有り ($P < 0.001$)

表 3 の結果から明らかなように、マウス肝臓のグリコーゲン蓄積量が有意に増大 ($P < 0.001$) していた。

(実験結果の評価)

試験例 4 及び試験例 5 の結果から、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食で飼育することにより肝臓や筋肉のグリコーゲン蓄積量が増し、運動を併用



.

.

.

.

.

.

.

.

することにより筋肉のグリコーゲン含有量がさらに増大した。顎歯類に属するラットとマウスという種の異なる２種類の動物において本発明のグリコーゲン蓄積促進剤がグリコーゲンの蓄積を有意に促進したことから、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤の摂取によって、ヒトにおいても筋肉及び肝臓のグリコーゲン促進量を増大させると期待できる。

産業上の利用の可能性

本発明の体力増進剤は、例えば、運動選手の持久力の維持又は向上のために使用したり、疲労回復のために使用することができる。本発明の体力増進剤を運動選手に投与することによりトレーニングに対する耐久性が増大することから、本発明の体力増進剤は、例えば、競技力の向上のための補助的な手段として有効である。また、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、疲労回復、筋肉の運動能力の増進または患者用のＱＯＬ改善のために有用であり、あるいは肉質改善のためにも有用であり、これらの目的に対して優れた効果を発揮できる。さらに、本発明において有効成分として用いられるポリ乳酸混合物は、生体成分に由来する乳酸の低縮合体であることから、生体適合性が高く、副作用が少なく、また原料が比較的安価であるという利点を有する。



.

.

.

.

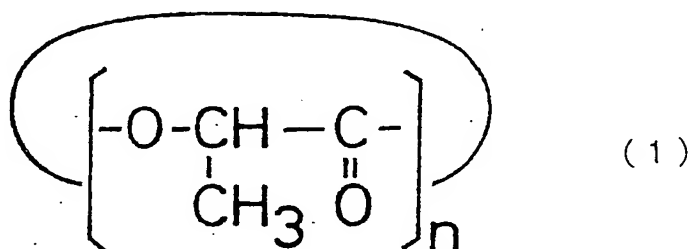
.

.

.

請求の範囲

1. 縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤。
2. 運動選手の持久力の維持又は向上のために使用する、請求項 1 に記載の体力増進剤。
3. 疲労回復のために使用する、請求項 1 に記載の体力増進剤。
4. 縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、下記一般式 (1) :



(式中、n は 3～20 の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを含む、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の体力増進剤。

5. ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的に L-乳酸から成る、請求項 1 から 4 の何れか 1 項に記載の体力増進剤。
6. 縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2～3 の 25～50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2～3 の 90 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である、請求項 1 から 5 の何れか 1 項に記載の体力増進剤。
7. 脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う、請求項 6 に記載の体力増進剤。
8. 逆相カラムクロマトグラフィーを、ODSカラムクロマトグラフィーにより行う請求項 6 又は 7 に記載の体力増進剤。



.

.

.

.

.

.

.

.

9. 縮合度 3～20 の鎖状乳酸オリゴマーを実質的に含まない、請求項 1 から 8 の何れか 1 項に記載の体力増進剤。

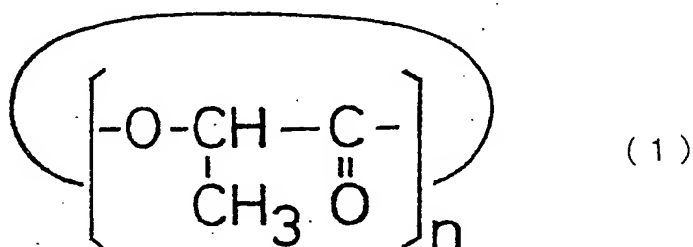
10. 請求項 1 から 9 の何れかに記載の体力増進剤を含む補助食品。

11. 縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むグリコーゲン蓄積促進剤。

12. 疲労回復、筋肉の運動能力の増進または患者の QOL 改善に用いるための、請求項 11 に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

13. 肉質改善に用いるための、請求項 11 に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

14. 縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、下記一般式 (1) :



(式中、n は 3～20 の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを含む、請求項 11 から 13 の何れか 1 項に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

15. ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的に L-乳酸から成る、請求項 11 から 14 の何れか 1 項に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

16. 縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2～3 の 25～50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2～3 の 90 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である、請求項 1 から 15 の何れか 1 項に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

17. 脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う、請求項



.

.

.

.

.

.

.

.

- 16に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。
18. 逆相カラムクロマトグラフィーを、ODSカラムクロマトグラフィーにより行う請求項16又は17に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。
19. 縮合度3～20の鎖状乳酸オリゴマーを実質的に含まない、請求項11から18の何れか1項に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。
20. 請求項11から19の何れかに記載のグリコーゲン蓄積促進剤を含む健康食品または補助食品。



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

実験操作

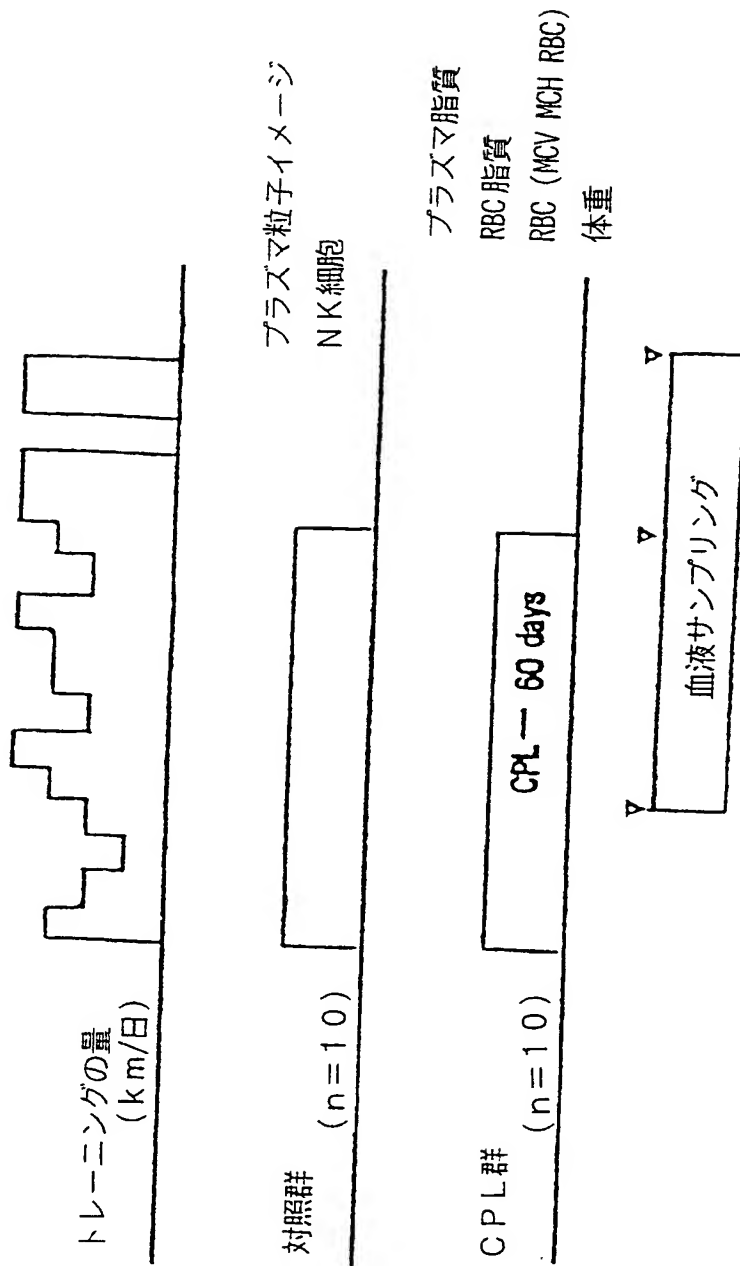


図1 本研究の実施方法



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

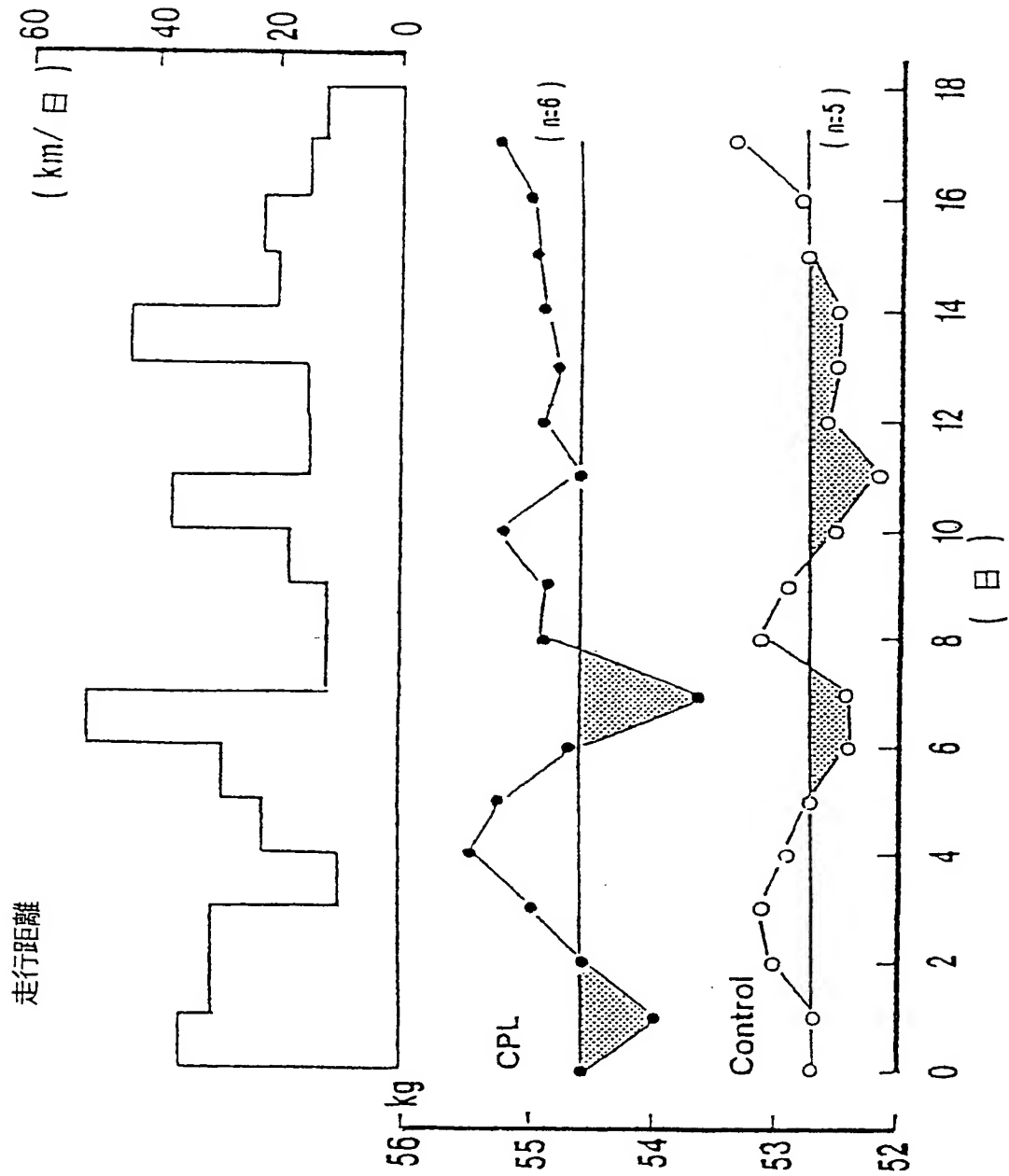


図2 CPL投与3週間のトレーニング量と体重の変化



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100





.

.

.

.

.

.

.

.

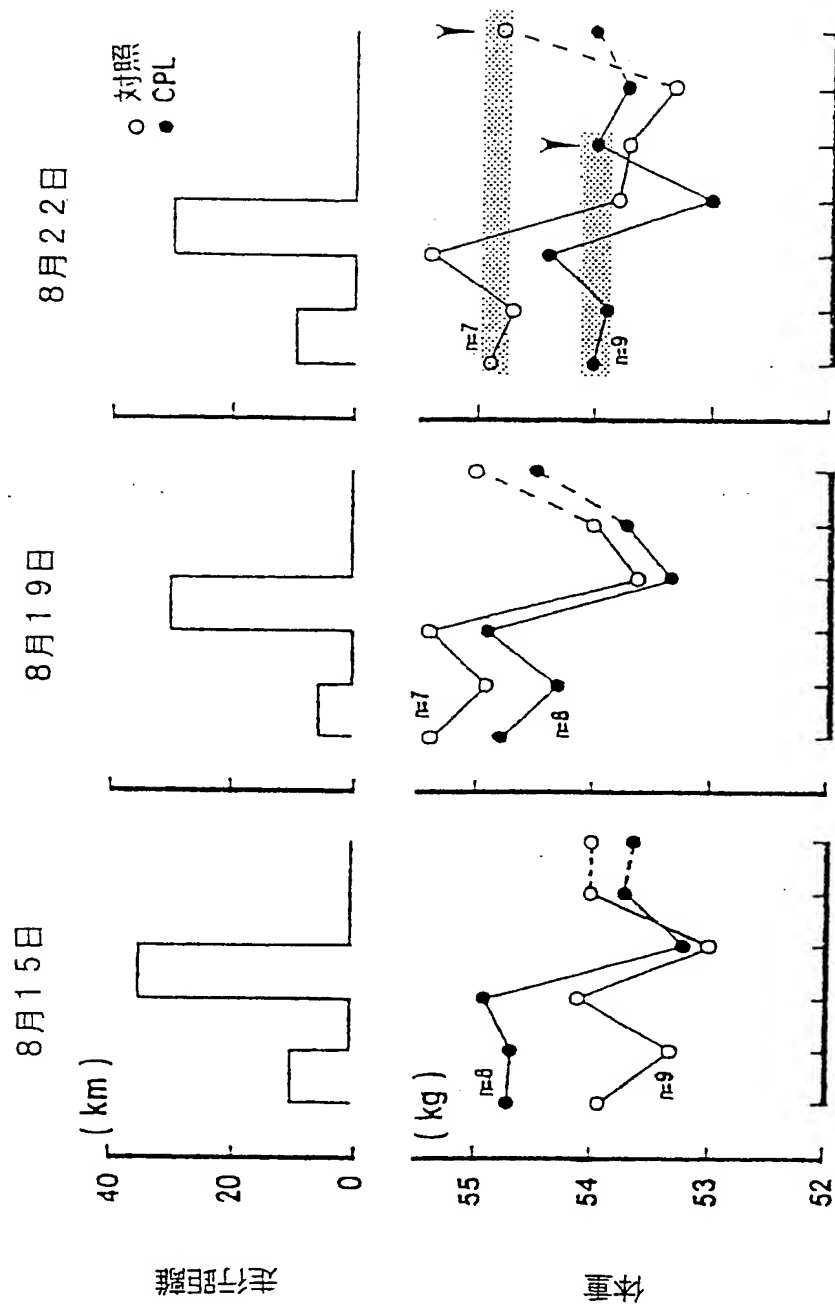


図3 体重の日内変化



1. *Journal of the American Medical Association*, 1997; 278: 1039-1044.

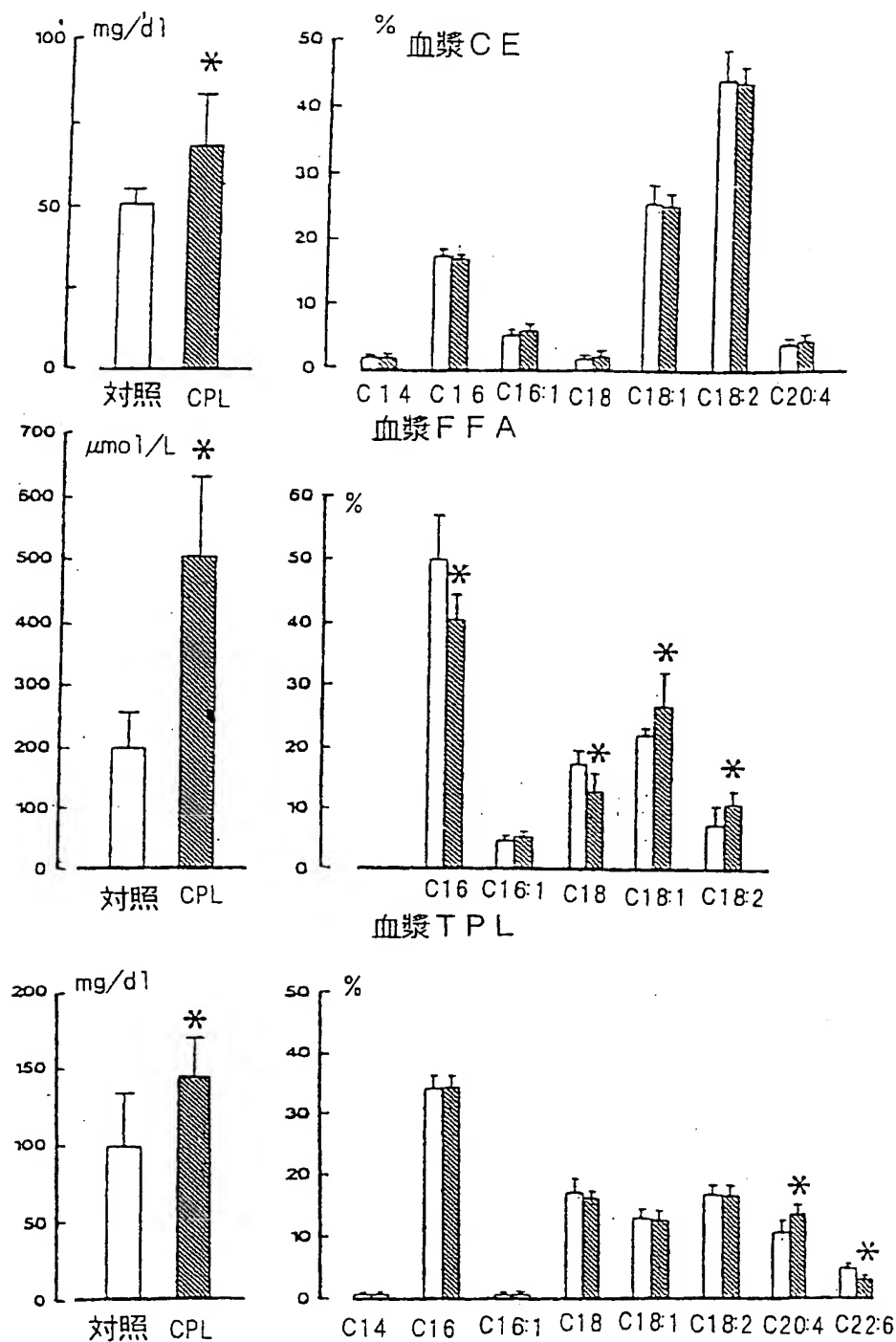


図 4 合宿 30 日後の plasma lipid の変化



.

,

.

.

.

.

.

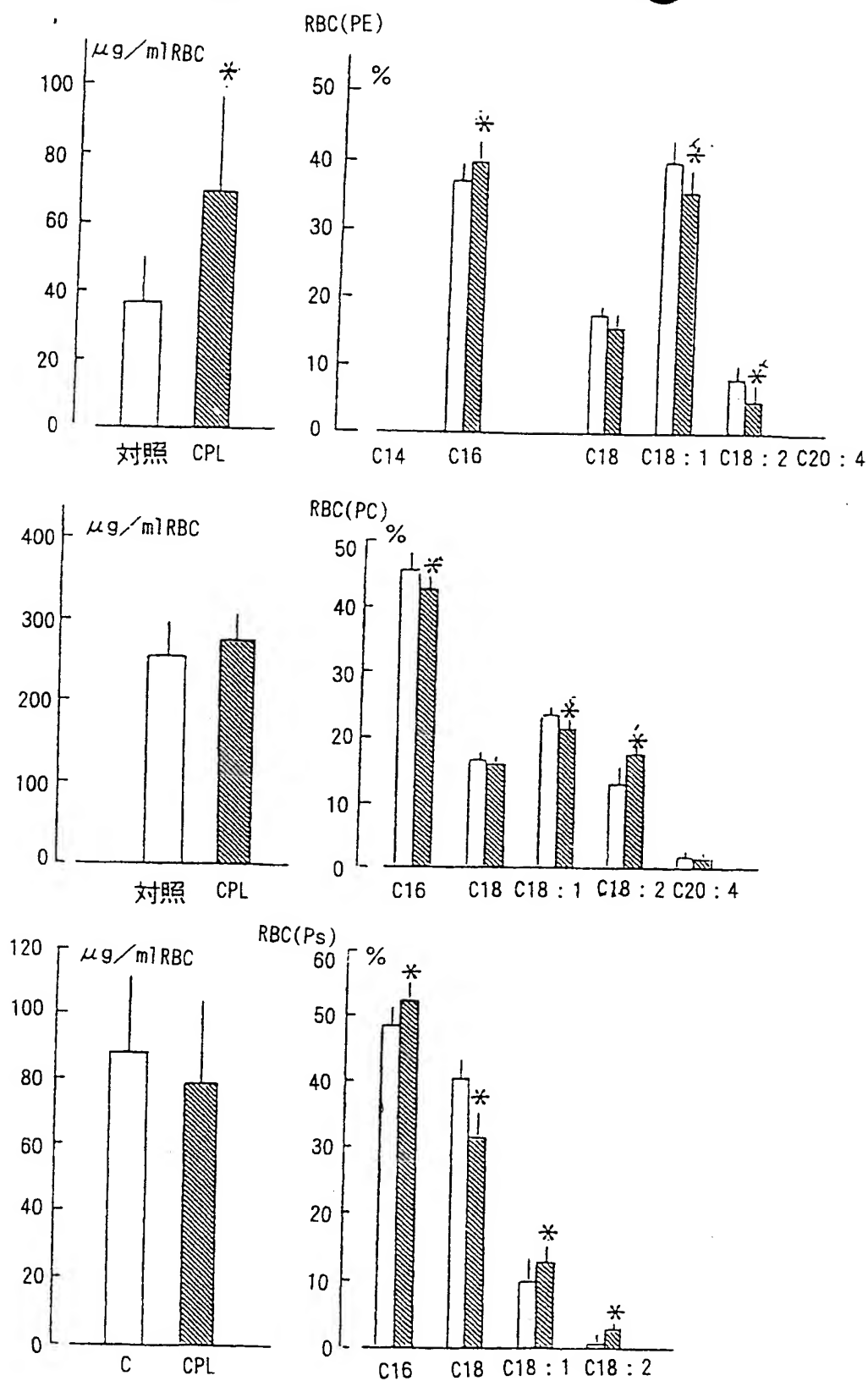
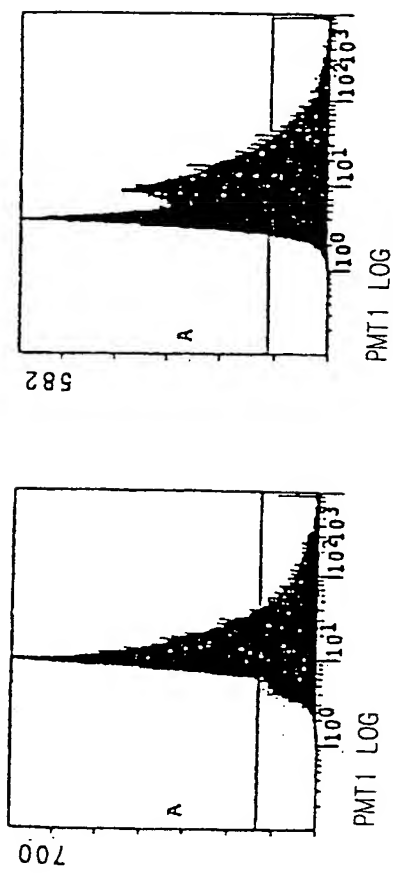
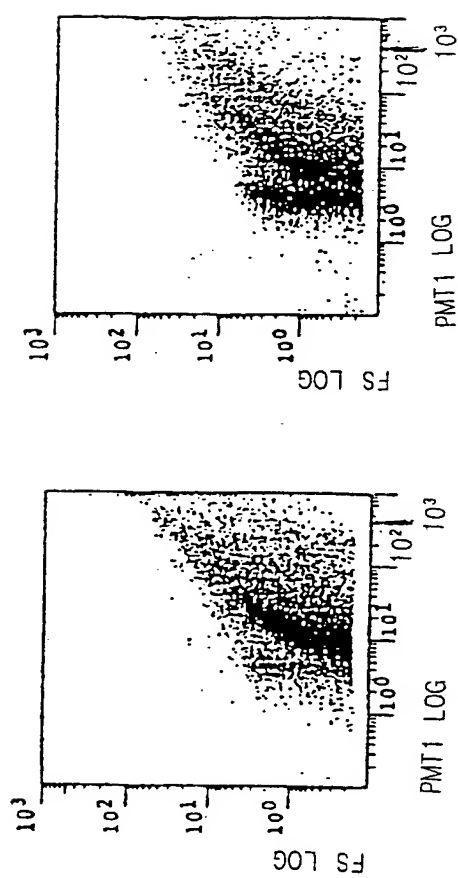


図5 赤血球脂質の変化



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

プラズマ粒子イメージ



対照

CPL

図 6 プラズマ粒子イメージ



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

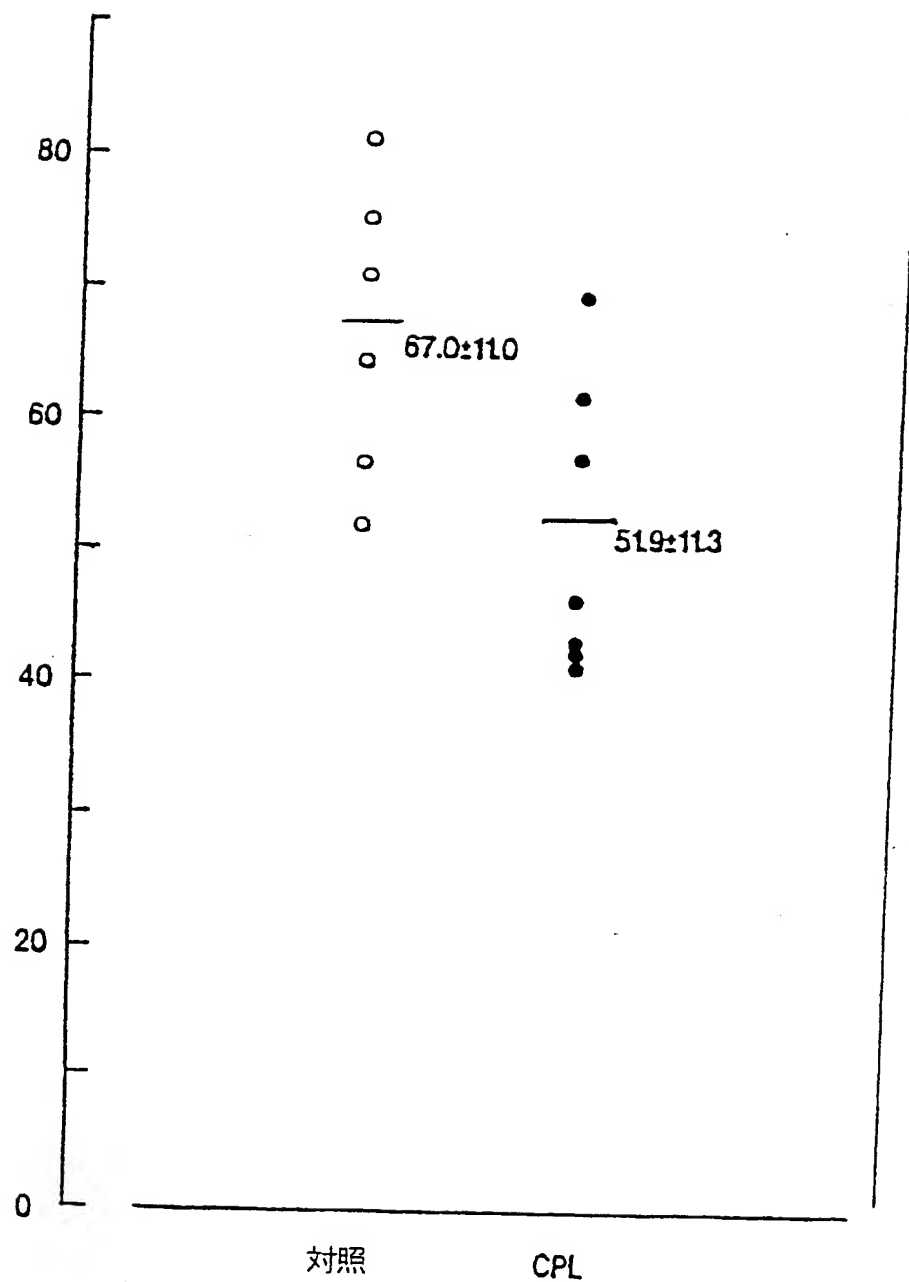


図 7 対照群と CPL 投与群における プラズマ粒子



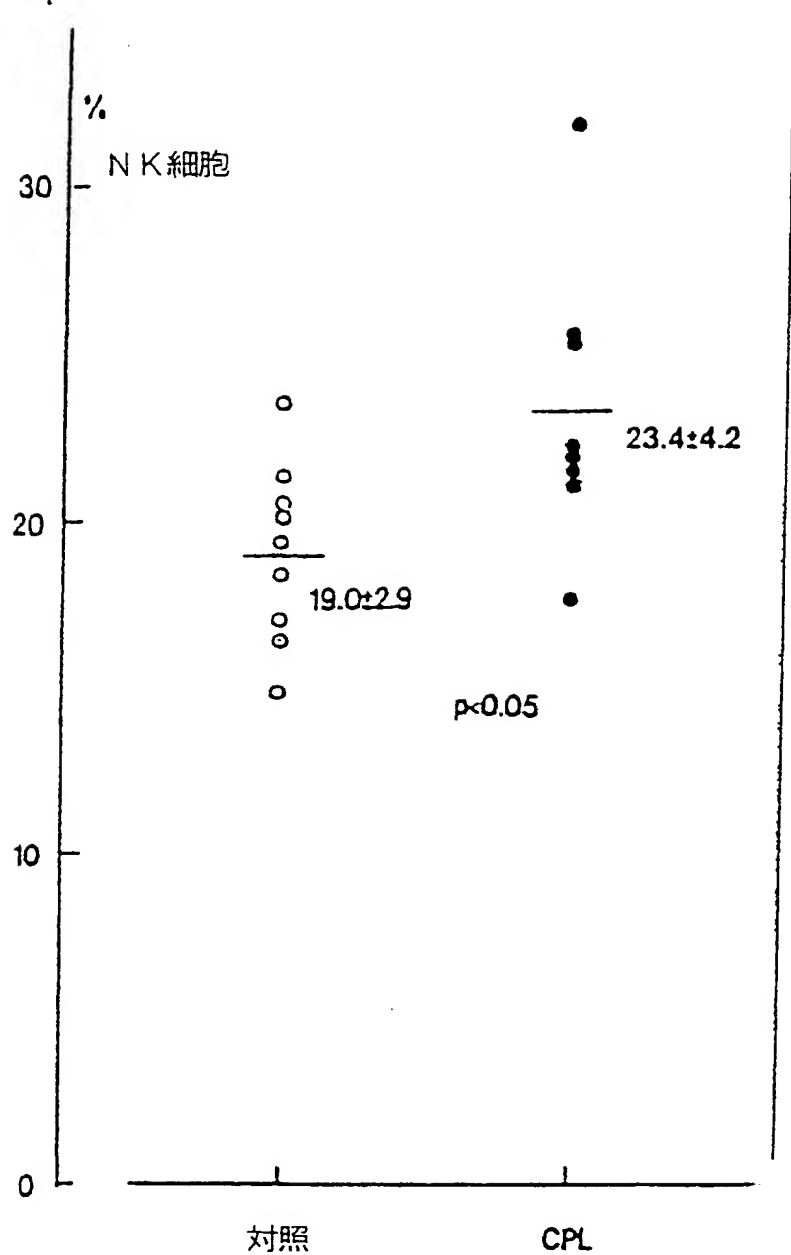


図 8 CD56 による NK 細胞 (%)



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

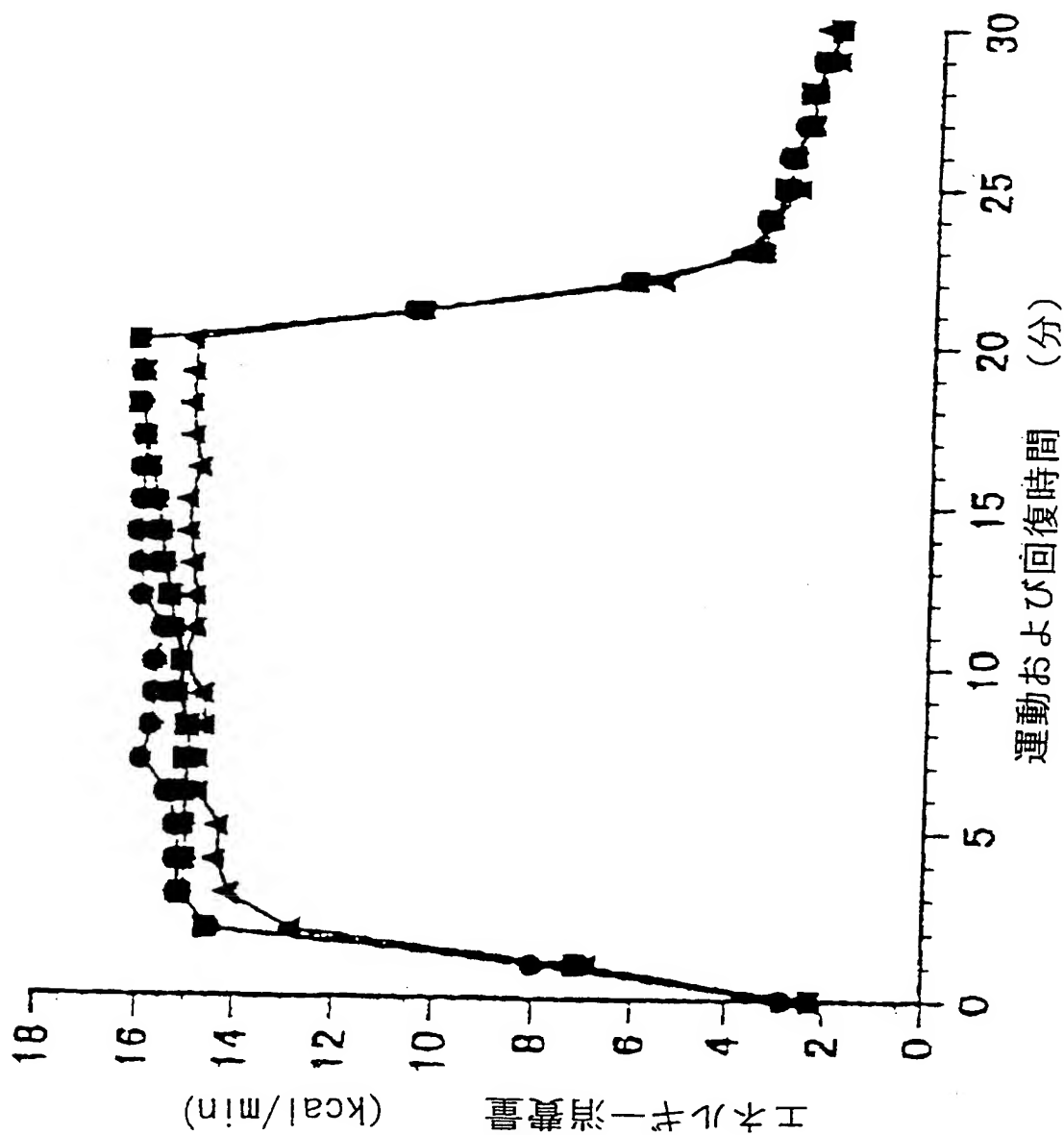


図9 エネルギー消費量の経時的変化



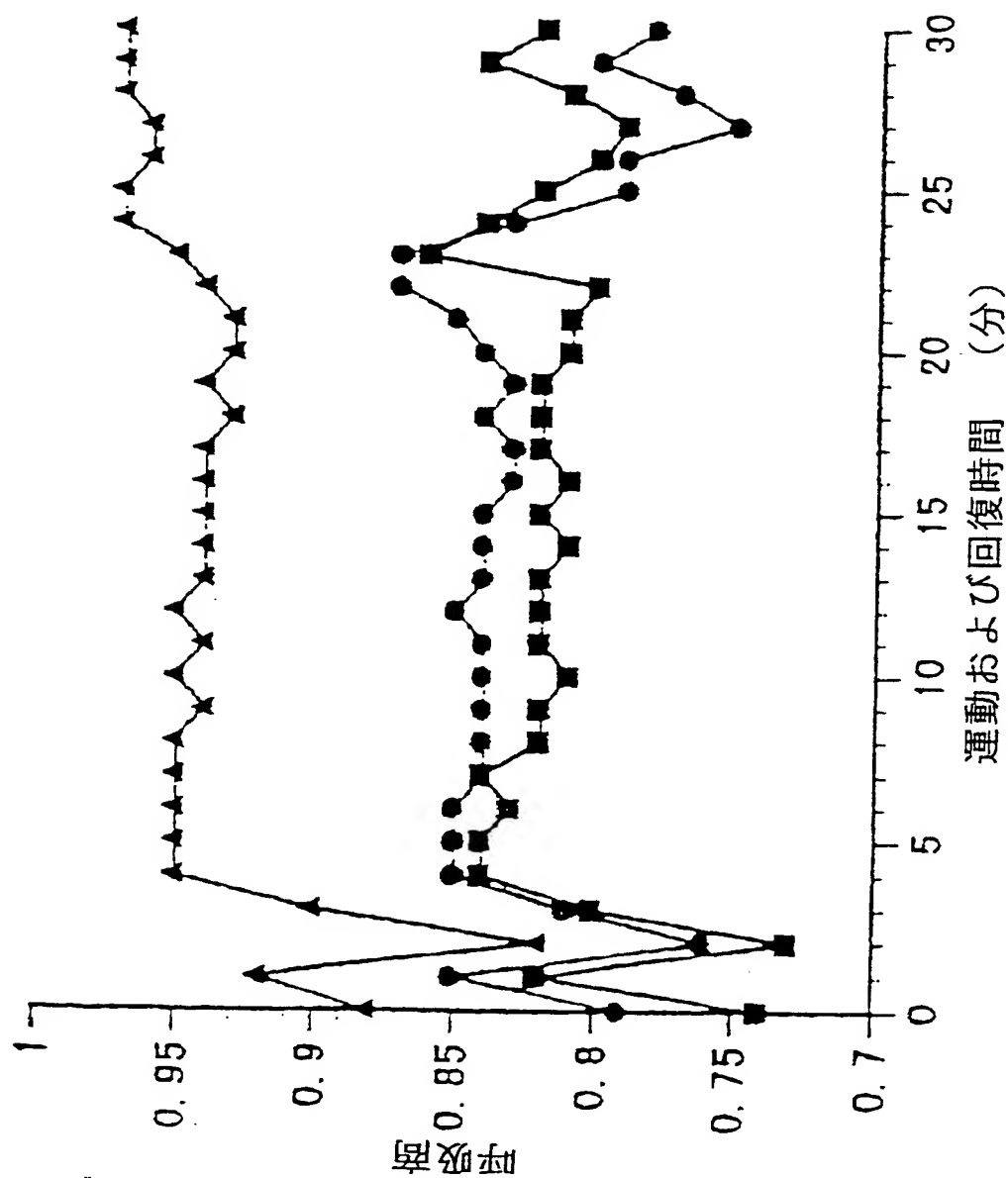


図10 呼吸商の経時的変化



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

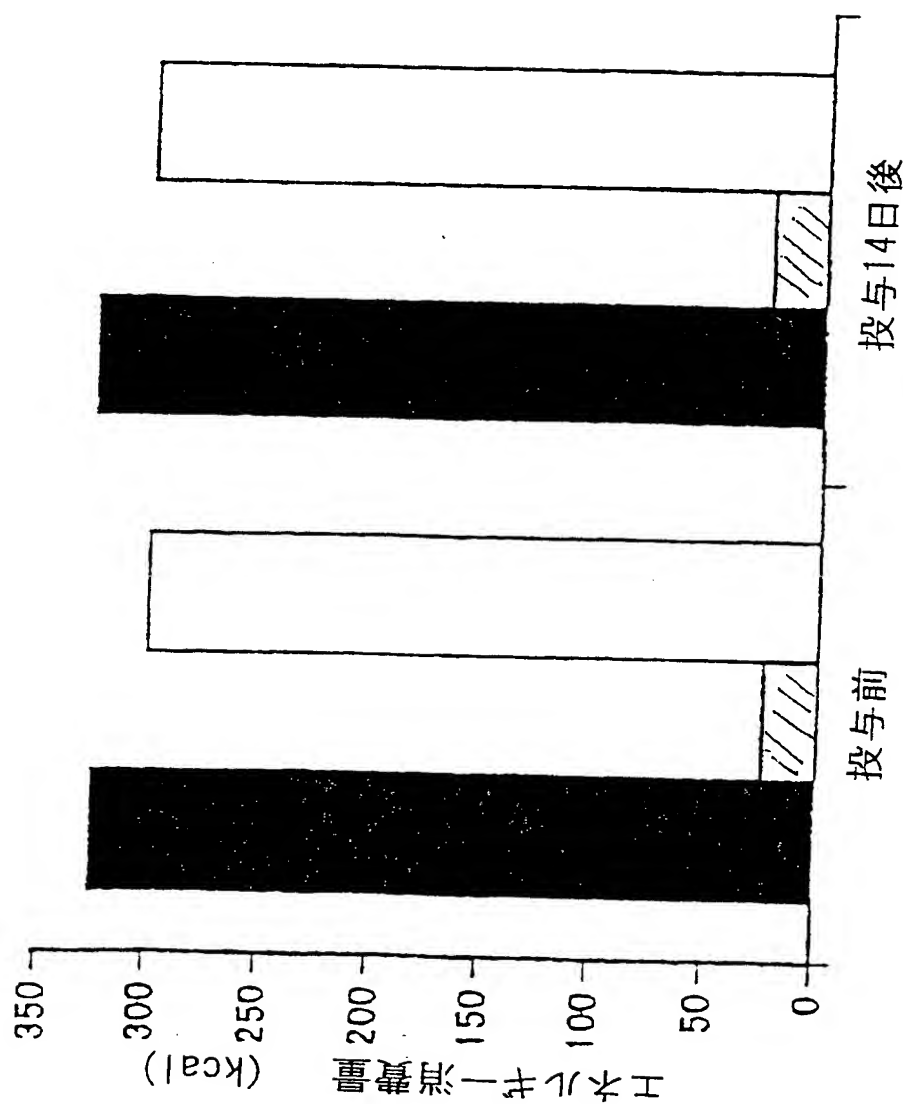


図11 エネルギー消費量の変化



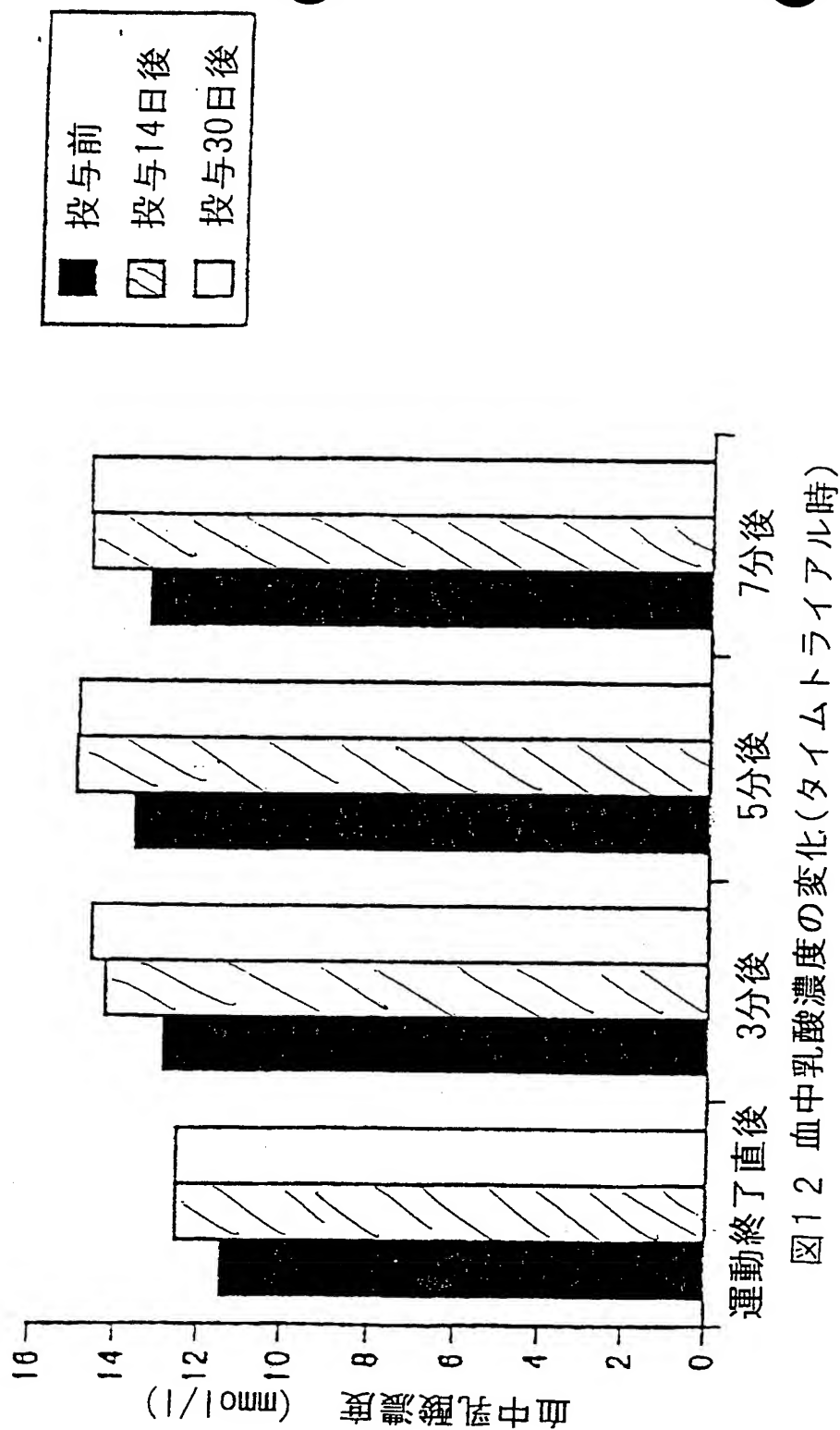


図12 血中乳酸濃度の変化(タイムトリアル時)



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

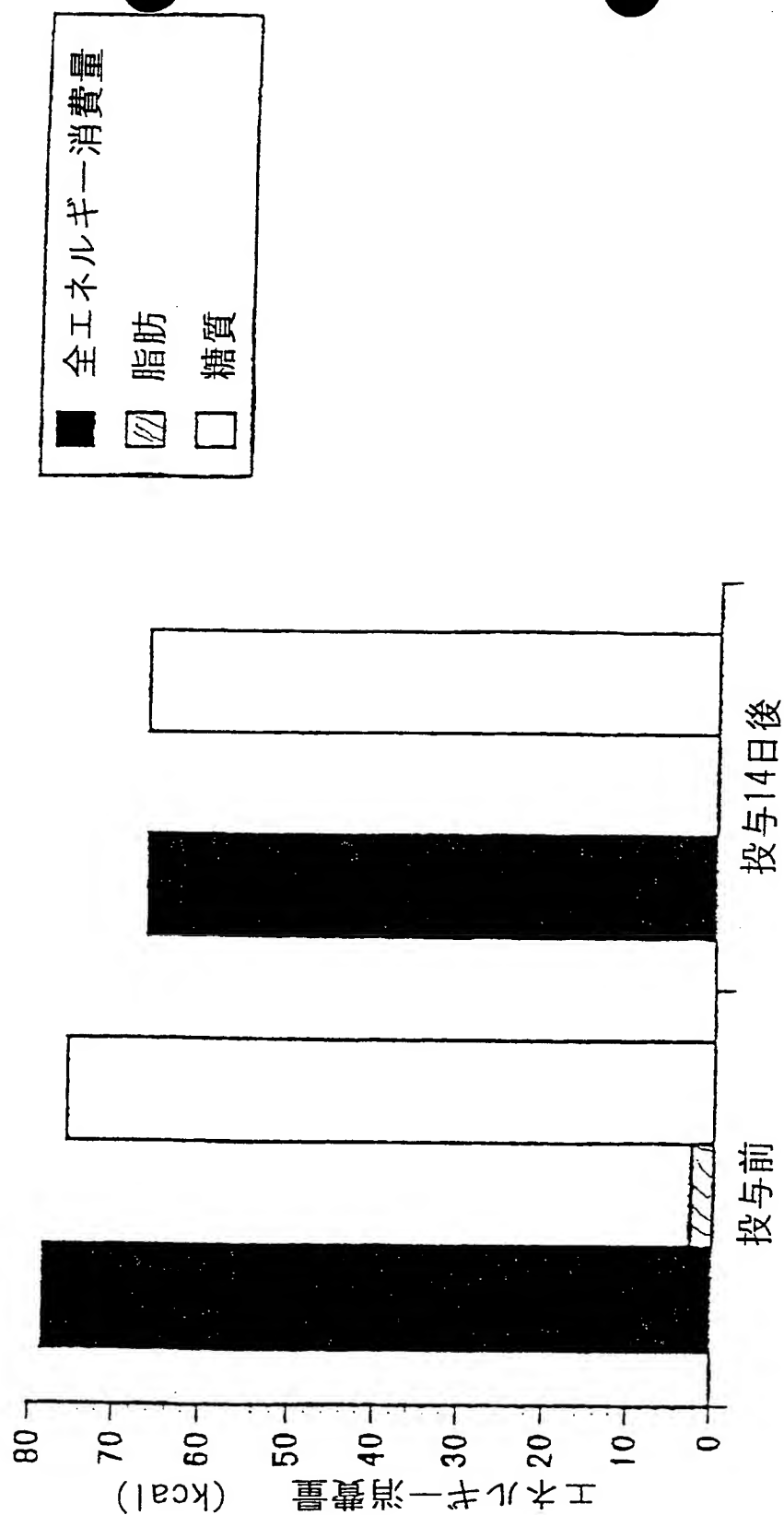
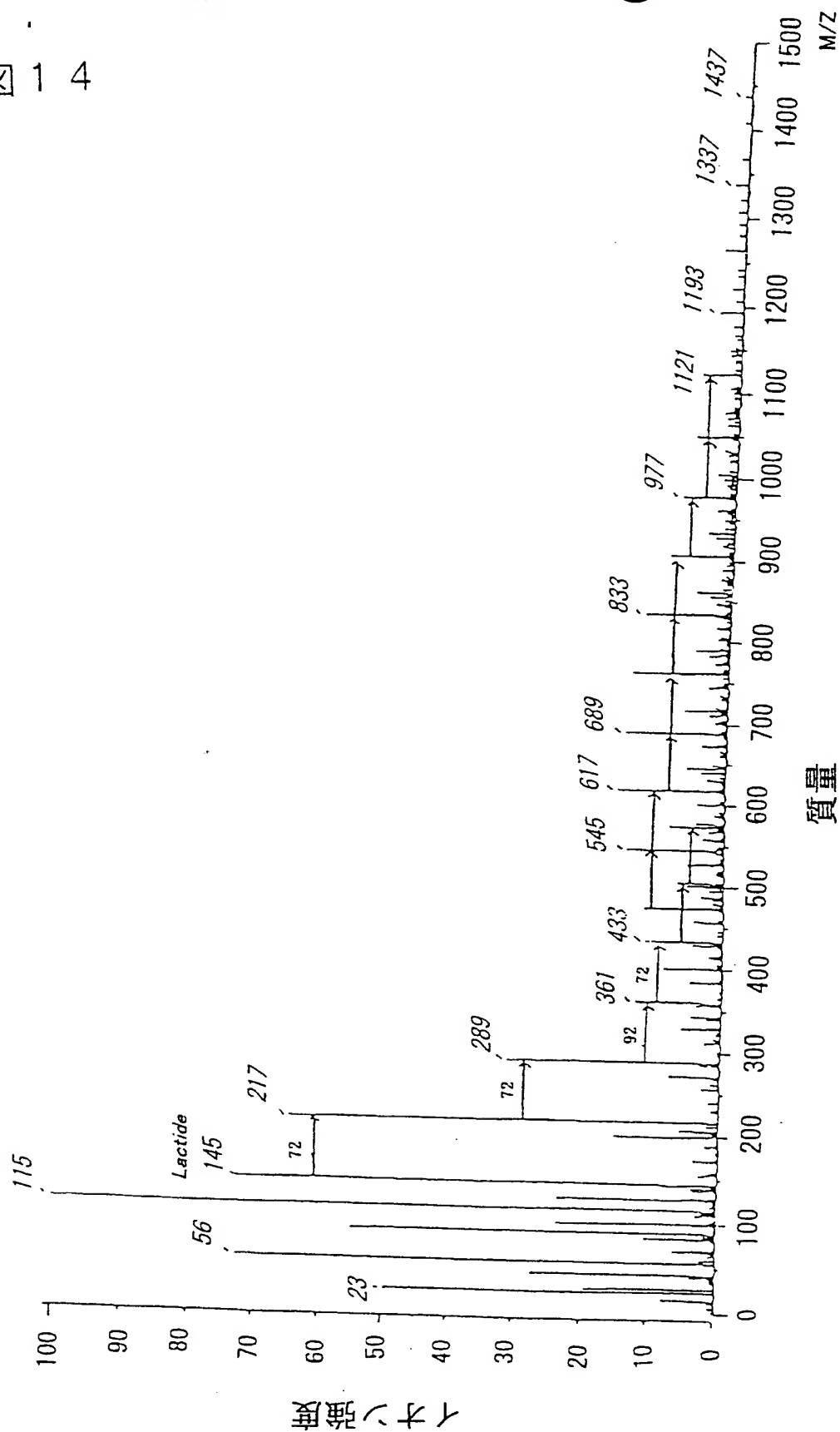


図13 エネルギー消費量の変化(タイムトライアル時)



図 1 4





1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06400

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K31/765, A61P3/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K31/765, A61P3/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN),
JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X
Y | JP, 6-336427, A (Global Art K.K.),
06 December, 1994 (06.12.94),
abstract; Par. No. [0038]; Par. No. [0039] (Family: none) | 1-9
10-20 |
| X
Y | JP, 5-310581, A (Koken K.K.),
22 November, 1993 (22.11.93),
abstract; Par. No. [0038]; Par. No. [0039] (Family: none) | 1-9
10-20 |
| Y | WO, 98/39977, A1 (Kao Corporation),
17 September, 1998 (17.09.98),
Abstract
& EP, 970615, A1 | 10-20 |
| PA | JP, 2000-72680, A (Shumeido K.K.),
07 March, 2000 (07.03.00),
abstract; Claims; Par. Nos. [0001], [0008]
(Family: none) | 1-20 |
| PA | JP, 2000-239171, A (Tokai Kyoiku Sangyo K.K.),
05 September, 2000 (05.09.00),
abstract (Family: none) | 1-20 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 December, 2000 (12.12.00)

Date of mailing of the international search report
26 December, 2000 (26.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



.

.

.

.

.

.

.

.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06400

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | JP, 10-130153, A (Shumeido K.K.),
19 May, 1998 (19.05.98),
abstract (Family: none) | 1-20 |
| A | JP, 9-227388, A (Tetsuaki NAGANUSHI),
02 September, 1997 (02.09.97),
abstract (Family: none) | 1-20 |
| A | JP, 7-233061, A (Global Art K.K.),
05 September, 1995 (05.09.95),
abstract (Family: none) | 1-20 |



,

4

4

,

,

,

4

4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/765, A61P3/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/765, A61P3/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN),
JICST (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の
カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する
請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X
Y | J P, 6-336427, A (グローバルアート株式会社) 06.
12月. 1994 (06. 12. 94) 【要約】、【0038】、
【0039】 (ファミリーなし) | 1-9
10-20 |
| X
Y | J P, 5-310581, A (興研株式会社) 22. 11月.
1993 (22. 11. 93) 【要約】、【0038】、
【0039】 (ファミリーなし) | 1-9
10-20 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 12. 00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

津賀下 浩一

4 C

9 2 8 4

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



2. 4
* .
v .
v .
v .

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の
カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する
請求の範囲の番号 |
| Y | WO, 98/39977, A1 (花王株式会社) 17. 9月.
1998 (17. 09. 98) Abstract
& EP, 970615, A1 | 10-20 |
| PA | JP, 2000-72680, A (株式会社主命堂) 07. 3月.
2000 (07. 03. 00) 【要約】、【特許請求の範囲】、
【0001】、【0008】
(ファミリーなし) | 1-20 |
| PA | JP, 2000-239171, A (東海教育産業株式会社)
05. 9月. 2000 (05. 09. 00) 【要約】
(ファミリーなし) | 1-20 |
| A | JP, 10-130153, A (株式会社主命堂) 19. 5月.
1998 (19. 05. 98) 【要約】
ファミリーなし | 1-20 |
| A | JP, 9-227388, A (長主 哲明) 02. 9月. 1997
(02. 09. 97) 【要約】
ファミリーなし | 1-20 |
| A | JP, 7-233061, A (グローバルアート株式会社) 05.
9月. 1995 (05. 09. 95) 【要約】
ファミリーなし | 1-20 |



特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2000年09月20日（20.09.2000）水曜日 11時12分11秒

A01405MA

| | | |
|-----------|---|---|
| 0 | 受理官庁記入欄 | |
| 0-1 | 国際出願番号 | |
| 0-2 | 国際出願日 | |
| 0-3 | (受付印) | |
| 0-4 | 様式-PCT/RO/101
この特許協力条約に基づく国際出願願書は、
右記によって作成された。 | PCT-EASY Version 2.91
(updated 01.07.2000) |
| 0-5 | 申立て
出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。 | |
| 0-6 | 出願人によって指定された受理官庁 | 日本国特許庁 (RO/JP) |
| 0-7 | 出願人又は代理人の書類記号 | A01405MA |
| I | 発明の名称 | 体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤 |
| II | 出願人 | 出願人である (applicant only) |
| II-1 | この欄に記載した者は | 米国を除くすべての指定国 (all designated States except US) |
| II-2 | 右の指定国についての出願人である。 | 天藤製薬株式会社
AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.
620-0932 日本国
京都府 福知山市
笹尾町 9 9 5
995, Saso-cho
Fukuchiyama-shi, Kyoto 620-0932
Japan |
| II-4ja | 名称 | |
| II-4en | Name | |
| II-5ja | あて名: | |
| II-5en | Address: | |
| II-6 | 国籍 (国名) | 日本国 JP |
| II-7 | 住所 (国名) | 日本国 JP |
| II-8 | 電話番号 | 0773-23-1825 |
| II-9 | ファクシミリ番号 | 0773-23-6759 |
| III-1 | その他の出願人又は発明者 | 出願人である (applicant only) |
| III-1-1 | この欄に記載した者は | 米国を除くすべての指定国 (all designated States except US) |
| III-1-2 | 右の指定国についての出願人である。 | 東海教育産業株式会社
TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD
259-1143 日本国
神奈川県 伊勢原市
下粕屋 1 6 4
164, Shimokasuya
Isehara-shi, Kanagawa 259-1143
Japan |
| III-1-4ja | 名称 | |
| III-1-4en | Name | |
| III-1-5ja | あて名: | |
| III-1-5en | Address: | |
| III-1-6 | 国籍 (国名) | 日本国 JP |
| III-1-7 | 住所 (国名) | 日本国 JP |



Page 1

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月20日 (20.09.2000) 水曜日 11時12分11秒

A01405MA

| | | |
|---|---|---|
| III-2
III-2-1
III-2-2
III-2-4ja
III-2-4en
III-2-5ja

III-2-5en

III-2-6
III-2-7 | その他の出願人又は発明者
この欄に記載した者は
右の指定国についての出願人である。
氏名(姓名)
Name (LAST, First)
あて名:

Address:

国籍(国名)
住所(国名) | 出願人及び発明者である (applicant and inventor)
米国のみ (US only)

高田 繁生
TAKADA, Shigeo
259-1112 日本国
神奈川県 伊勢原市
東富岡 5 1 7 - 2
517-2, Higashitomioka
Isehara-shi, Kanagawa 259-1112
Japan
日本国 JP
日本国 JP |
| III-3
III-3-1
III-3-2
III-3-4ja
III-3-4en
III-3-5ja

III-3-5en

III-3-6
III-3-7 | その他の出願人又は発明者
この欄に記載した者は
右の指定国についての出願人である。
氏名(姓名)
Name (LAST, First)
あて名:

Address:

国籍(国名)
住所(国名) | 出願人及び発明者である (applicant and inventor)
米国のみ (US only)

長戸 康和
NAGATO, Yasukazu
243-0122 日本国
神奈川県 厚木市
森の里 2 - 2 0 - 1 2
2-20-12, Morinosato
Atsugi-shi, Kanagawa 243-0122
Japan
日本国 JP
日本国 JP |
| III-4
III-4-1
III-4-2
III-4-4ja
III-4-4en
III-4-5ja

III-4-5en

III-4-6
III-4-7 | その他の出願人又は発明者
この欄に記載した者は
右の指定国についての出願人である。
氏名(姓名)
Name (LAST, First)
あて名:

Address:

国籍(国名)
住所(国名) | 出願人及び発明者である (applicant and inventor)
米国のみ (US only)

山村 雅一
YAMAMURA, Masaichi
243-0122 日本国
神奈川県 厚木市
森の里 2 - 2 8 - 1 1
2-28-11, Morinosato
Atsugi-shi, Kanagawa 243-0122
Japan
日本国 JP
日本国 JP |



.

.

.

.

.

.

.

.

| | | |
|---|---|---|
| III-5
III-5-1
III-5-2
III-5-4ja
III-5-4en
III-5-5ja

III-5-5en

III-5-6
III-5-7 | その他の出願人又は発明者
この欄に記載した者は
右の指定国についての出願人である。
氏名(姓名)
Name (LAST, First)
あて名:

Address:

国籍(国名)
住所(国名) | 出願人及び発明者である (applicant and inventor)
米国のみ (US only)

村上 正裕
MURAKAMI, Masahiro
620-0055 日本国
京都府 福知山市
篠尾新町 3-100 エル・アルカサル 703
Eru Arukasaru703,3-100,Sasaoshinmachi
Fukuchiyama-shi, Kyoto 620-0055
Japan
日本国 JP
日本国 JP |
| III-6
III-6-1
III-6-2
III-6-4ja
III-6-4en
III-6-5ja

III-6-5en

III-6-6
III-6-7 | その他の出願人又は発明者
この欄に記載した者は
右の指定国についての出願人である。
氏名(姓名)
Name (LAST, First)
あて名:

Address:

国籍(国名)
住所(国名) | 出願人及び発明者である (applicant and inventor)
米国のみ (US only)

岩垣 永恒
IWAGAKI, Suketsune
257-0028 日本国
神奈川県 秦野市
東田原 497-6
497-6,Higashitawara
Hadano-Shi, Kanagawa 257-0028
Japan
日本国 JP
日本国 JP |
| III-7
III-7-1
III-7-2
III-7-4ja
III-7-4en
III-7-5ja

III-7-5en

III-7-6
III-7-7 | その他の出願人又は発明者
この欄に記載した者は
右の指定国についての出願人である。
氏名(姓名)
Name (LAST, First)
あて名:

Address:

国籍(国名)
住所(国名) | 出願人及び発明者である (applicant and inventor)
米国のみ (US only)

新居 利広
ARAI, Toshihiro
243-0804 日本国
神奈川県 厚木市
関口 115-1 ダイアパレス本厚木 308
DaiaparesuHonatsugi-308,115-1,Sekiguchi
Atsugi-shi, Kanagawa 243-0804
Japan
日本国 JP
日本国 JP |



.

.

.

.

.

.

.

.

.

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月20日 (20.09.2000) 水曜日 11時12分11秒

A01405MA

| | | |
|---|---|---|
| III-8
III-8-1
III-8-2
III-8-4ja
III-8-4en
III-8-5ja

III-8-5en

III-8-6
III-8-7 | その他の出願人又は発明者
この欄に記載した者は
右の指定国についての出願人である。
氏名(姓名)
Name (LAST, First)
あて名:

Address:

国籍(国名)
住所(国名) | 出願人及び発明者である (applicant and inventor)
米国のみ (US only)

寺尾 保
TERA0, Tamotsu
259-0112 日本国
神奈川県 中郡
大磯町国府新宿 5 0 4 - 1 5
504-15, Kokufushinsyuku, Oiso-machi
Naka-gun, Kanagawa 259-0112
Japan
日本国 JP
日本国 JP |
| IV-1

IV-1-1ja
IV-1-1en
IV-1-2ja

IV-1-2en

IV-1-3
IV-1-4 | 代理人又は共通の代表者、通知
のあて名
下記の者は国際機関において右
記のごとく出願人のために行動
する。
氏名(姓名)
Name (LAST, First)
あて名:

Address:

電話番号
ファクシミリ番号 | 代理人 (agent)

今村 正純
IMAMURA, Masazumi
104-0031 日本国
東京都 中央区
京橋1丁目5番5号
K R Fビル5階
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku,, Tokyo 104-0031
Japan
03-3271-1331
03-3271-1410 |
| IV-2

IV-2-1ja
IV-2-1en | その他の代理人

氏名
Name(s) | 筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with same address as first named agent)
塩澤 寿夫; 釜田 淳爾; 藍原 誠
SHIOZAWA, Hisao; KAMATA, Junji; AIHARA, Makoto |
| V
V-1 | 国の指定
広域特許
(他の種類の保護又は取扱いを
求める場合には括弧内に記載す
る。) | AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW
及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である
他の国
EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM
及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国で
ある他の国
EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU
MC NL PT SE
及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国で
ある他の国
OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG
及びアフリカ知的所有権機構と特許協力条約の締約国
である他の国 |
| V-2 | 国内特許
(他の種類の保護又は取扱いを
求める場合には括弧内に記載す
る。) | AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI
CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM
HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS
LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO
RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ
VN YU ZA ZW |



.

.

.

.

.

.

.

.

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2000年09月20日（20.09.2000）水曜日 11時12分11秒

A01405MA

| | | |
|---------|---|--------------------------|
| V-5 | 指定の確認の宣言
出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。 | |
| V-6 | 指定の確認から除かれる国 | なし (NONE) |
| VI-1 | 先の国内出願に基づく優先権主張 | |
| VI-1-1 | 先の出願日 | 1999年09月20日 (20.09.1999) |
| VI-1-2 | 先の出願番号 | 特願平11-265755 |
| VI-1-3 | 国名 | 日本国 JP |
| VI-2 | 先の国内出願に基づく優先権主張 | |
| VI-2-1 | 先の出願日 | 2000年07月14日 (14.07.2000) |
| VI-2-2 | 先の出願番号 | 特願2000-214529 |
| VI-2-3 | 国名 | 日本国 JP |
| VI-3 | 優先権証明書送付の請求
上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。 | VI-1, VI-2 |
| VII-1 | 特定された国際調査機関(ISA) | 日本国特許庁 (ISA/JP) |
| VIII | 照合欄 | 用紙の枚数 |
| VIII-1 | 願書 | 6 |
| VIII-2 | 明細書 | 33 |
| VIII-3 | 請求の範囲 | 3 |
| VIII-4 | 要約 | 1 |
| VIII-5 | 図面 | 14 |
| VIII-7 | 合計 | 57 |
| VIII-8 | 添付書類 | 添付 |
| VIII-8 | 手数料計算用紙 | ✓ |
| VIII-9 | 別個の記名押印された委任状 | ✓ |
| VIII-16 | PCT-EASYディスク | - |
| VIII-17 | その他 | フレキシブルディスク |
| VIII-17 | その他 | 特許する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面 |
| VIII-17 | その他 | 国際事務局の口座への振込みを証明する書面 |
| VIII-18 | 要約書とともに提示する図の番号 | |
| VIII-19 | 国際出願の使用言語名: | 日本語 (Japanese) |
| IX-1 | 提出者の記名押印 | |
| IX-1-1 | 氏名(姓名) | 今村 正純 |



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月20日 (20.09.2000) 水曜日 11時12分11秒

A01405MA

| | | |
|--------|----------|-------|
| IX-2 | 提出者の記名押印 | |
| IX-2-1 | 氏名(姓名) | 塩澤 寿夫 |
| IX-3 | 提出者の記名押印 | |
| IX-3-1 | 氏名(姓名) | 釜田 淳爾 |
| IX-4 | 提出者の記名押印 | |
| IX-4-1 | 氏名(姓名) | 藍原 誠 |

受理官庁記入欄

| | | |
|--------|--|--------|
| 10-1 | 国際出願として提出された書類
の実際の受理の日 | |
| 10-2 | 図面: | |
| 10-2-1 | 受理された | |
| 10-2-2 | 不足図面がある | |
| 10-3 | 国際出願として提出された書類
を補完する書類又は図面であつ
てその後期間内に提出されたも
のの実際の受理の日(訂正日) | |
| 10-4 | 特許協力条約第11条(2)に基づ
く必要な補完の期間内の受理の
日 | |
| 10-5 | 出願人により特定された国際調
査機関 | ISA/JP |
| 10-6 | 調査手数料未払いにつき、国際
調査機関に調査用写しを送付し
ていない | |

国際事務局記入欄

| | | |
|------|-----------|--|
| 11-1 | 記録原本の受理の日 | |
|------|-----------|--|



PCT手数料計算用紙(願書付属書)

原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月20日 (20.09.2000) 水曜日 11時12分11秒

A01405MA

[この用紙は、国際出願の一部を構成せず、国際出願の用紙の枚数に算入しない]

| | | | |
|-------|---------------------------------|---|---|
| 0 | 受理官庁記入欄 | | |
| 0-1 | 国際出願番号. | | |
| 0-2 | 受理官庁の日付印 | | |
| 0-4 | 様式-PCT/R0/101 (付属書) | | |
| 0-4-1 | このPCT手数料計算用紙は、
右記によって作成された。 | | PCT-EASY Version 2.91
(updated 01.07.2000) |
| 0-9 | 出願人又は代理人の書類記号 | | A01405MA |
| 2 | 出願人 | | 天藤製薬株式会社 |
| 12 | 所定の手数料の計算 | | 金額/係数 小計 (JPY) |
| 12-1 | 送付手数料 T | ⇒ | 18,000 |
| 12-2 | 調査手数料 S | ⇒ | 72,000 |
| 12-3 | 国際手数料
基本手数料
(最初の30枚まで) b1 | 40,700 | |
| 12-4 | 30枚を越える用紙の枚数 | 27 | |
| 12-5 | 用紙1枚の手数料 (X) | 940 | |
| 12-6 | 合計の手数料 b2 | 25,380 | |
| 12-7 | b1 + b2 = B | 66,080 | |
| 12-8 | 指定手数料
国際出願に含まれる指定国
数 | 87 | |
| 12-9 | 支払うべき指定手数料の数
(上限は8) | 8 | |
| 12-10 | 1指定当たりの手数料 (X) | 8,800 | |
| 12-11 | 合計の指定手数料 D | 70,400 | |
| 12-12 | PCT-EASYによる料金の
減額 R | -12,500 | |
| 12-13 | 国際手数料の合計
(B+D-R) I | ⇒ | 123,980 |
| 12-14 | 優先権証明書請求手数料
優先権証明書を請求した数 | 2 | |
| 12-15 | 1 優先権証明書当たり (X)
の手数料 | 1,400 | |
| 12-16 | 優先権証明書請求手数料
の合計 P | ⇒ | 2,800 |
| 12-17 | 納付すべき手数料の合計
(T+S+I+P) | ⇒ | 216,780 |
| 12-19 | 支払方法 | 送付手数料: 特許印紙
調査手数料: 特許印紙
国際手数料: 銀行口座への振込み
優先権証明書請求手数料: 特許印紙 | |

EASYによるチェック結果と出願人による言及

| | | |
|--------|--------------------|-------------------|
| 13-1-1 | 出願人による言及
氏名(名称) | 9 6 2 1 弁理士 今村 正純 |
| 13-1-2 | 出願人による言及
氏名(名称) | 9 2 6 3 弁理士 塩澤 寿夫 |
| 13-1-3 | 出願人による言及
氏名(名称) | 9 5 8 4 弁理士 釜田 淳爾 |



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

2

PCT手数料計算用紙(願書付属書)

原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月20日 (20.09.2000) 水曜日 11時12分11秒

A01405MA

| | | |
|---------|--------------------------------|--|
| 13-1-4 | 出願人による言及
氏名(名称) | 1 0 4 4 7 弁理士 藍原 誠 |
| 13-2-6 | EASYによるチェック結果
内訳 | Green?
要約書とともに提示する図の番号が示されていません。 |
| 13-2-9 | EASYによるチェック結果
注釈 | Green?
願書に表示しなければならない通常の項目はすべて他のPCT-EASYの機能で入力することができます。言及を用いた表示の有効性について確認してください。 |
| 13-2-10 | EASYによるチェック結果
受理官庁/国際事務局記入欄 | Green?
この願書を作成したPCT-EASYは英語版ないし西欧言語版以外のWindows上で動作しています。ASCII文字以外の文字について、願書と電子データを注意して比較してください。 |



明細書

体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤

技術分野

本発明は、運動選手用の補助食品（supplement）等として有用な体力増進剤およびグリコーゲン蓄積促進剤に関する。より詳細には本発明は、特定の縮合度を有するポリ乳酸混合物を有効成分として含む体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤に関する。

背景技術

近年、運動生理学や栄養生理学等の分野において持久力、筋力、運動能力等の体力の向上を目的とした食事指導が各種スポーツ選手に行われるようになってきている。例えば、蛋白質は筋力の強化に必要であり、脂肪や炭水化物は重要なエネルギー源である。さらに骨強化にはカルシウム摂取が必要であり、ヘモグロビンの構成成分である鉄は、酸素の体内輸送に極めて重要な役割を果たしている。例えば、高脂肪食によってエネルギー産生能が向上し、効率の良いエネルギー代謝の確立を促すことができること、特に単価不飽和脂肪酸の有効性が報告されており、あるいは高蛋白食摂取時に高い運動能力が得られるといった報告などがある。

また近年、様々な成分が、免疫能や代謝機能の調節に関与することが知られるようになり、各種栄養剤に利用されるようになってきた。例えばアルギニンは、乳児にとって準必須アミノ酸といわれる成分であり、体内では蛋白質が代謝されて生成する有毒なアンモニアを解毒するのに必要であるほか、ポリアミンの前駆物質としても機能すること、筋肉代謝に関与すること、体内で窒素利用効率改善効果のあること及び免疫賦活作用等が知られている。

また、グルタミンは骨格筋アミノ酸プールの50～60%、血漿アミノ酸プールの約20%を占めるアミノ酸であり、小腸上皮細胞では主要なエネルギー源で



あるといわれている。又、グルタミン欠乏は腸管萎縮の原因ともいわれ、免疫系への影響も示唆されている。このため、近年経腸栄養剤や輸液の分野で注目され、利用に関する技術が開示されている（特開平 2-119762 号公報、特開平 3-264525 号公報、特開平 5-236909 号公報）。さらに、スポーツ生理学の分野でもグルタミンが注目され、運動によって消費されたグリコーゲン補充や疲労時の免疫能の回復に効果のあることが示されている（吉田匡央、月刊フードケミカル、1994-10、46）。

さらに、体力増進剤や疲労回復剤として、民間療法的に様々な動植物のエキスをを用いた健康食品が数多く出回っているが、日常に多食されているものは少なく、多量かつ長期的に摂った場合の安全性については確認されていない。

また、医薬品としては、特定された有効成分を高度に濃縮したもの及び化学的に合成したものが使用され、治療効果は明確に現れるが、副作用の危険性も考えられる。健康食品や補助食品等では副作用の危険性よりも、長期摂取における安全性を優先させるべきである。

グリコーゲンは、グルコースから成るホモ多糖であるグルカンの一種であり、動物の貯蔵多糖としてほとんどの細胞に顆粒状態で広く分布しているが、特に肝臓および筋肉に豊富に存在している。肝臓のグリコーゲンは生体のエネルギー源となる一方、また筋肉のグリコーゲンは筋収縮のエネルギー供給源となり、両者の役割は異なる。

グリコーゲンの生合成経路では、グルコースから出発し、グルコース 6-リン酸、グルコース 1-リン酸を経て UDP グルコースとなり、グリコーゲンシンターゼによってグリコーゲンのプライマーに取り込まれ、その繰り返しにより糖鎖の伸長がなされ、また $\alpha-1, 4$ -グルカン分枝酵素によって $\alpha 1 \rightarrow 6$ 結合の分枝の形成がなされる。

一方、グリコーゲンの代謝経路では、グルコースホスホリラーゼによってグリコーゲンから先ずグルコース 1-リン酸が生じ、肝臓ではグルコース 6-リン酸を経てグルコースになってから血液中に放出される。また、筋肉その他の組織で



7. 4
D. 1. 4

はグルコース 6-リン酸からフルクトース 6-リン酸に変換されて解糖系に入るか、あるいはグルコース 6-リン酸はペントースリン酸回路にも入る。

上述のようにグリコーゲンの分解物は各器官のエネルギー源になることから、肝臓および／または筋肉におけるグリコーゲンの蓄積量を増大させることは、疲労の回復、運動能力の向上などを含め、多様な観点から望ましいと言える。

従って、肝臓および／または筋肉におけるグリコーゲンの蓄積を促進させるのに有用な医薬を開発する必要があった。

これまでの研究により、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物は、抗悪性腫瘍剤として（特開平 9-227388 号公報および特開平 10-130153 号公報）、また癌患者の QOL 改善剤として（特願平 11-39894 号明細書；日本癌治療学会誌第 33 巻第 3 号第 493 頁）有用であることが報告されている。しかしながら、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物が運動選手に及ぼす影響については報告されていない。特に、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物が、運動選手の持久力の向上、即ち、運動時の体力、持久力の向上に寄与するかどうか、並びに肝臓および／または筋肉におけるグリコーゲンの蓄積量を増大させることができるかどうかは全く不明であった。

発明の開示

本発明の目的は、スポーツ愛好家又はスポーツ選手等の運動持久力の向上を目指す人の運動能力を高めるのに有効である体力増進剤、並びに上記体力増進剤を利用した補助食品を提供することである。

本発明の別の目的は、肝臓および／または筋肉内におけるグリコーゲンの蓄積量を増大することができる物質、並びに当該物質を含む医薬または補助食品を提供することである。

本発明のさらに別の目的は、生体適合性が高く、比較的安価な原料を用いた体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤を提供することである。



2

3

4

5

本発明者らは、上記目的を達成することを目的として、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を、学生の長距離選手に一定期間投与し、各選手のトレーニング量、体重変化、並びに幾つかの生理学的パラメーターを測定した。その結果、ポリ乳酸混合物を投与した選手の方が、持久性トレーニングに対する抵抗性が向上し、運動記録が向上することが判明した。さらに、本発明者らは、環状乳酸オリゴマーをマウスに与えた場合に筋肉および肝臓におけるグリコーゲン蓄積量が有意に増大することを見出した。本発明はこれらの知見に基づいて完成したものである。

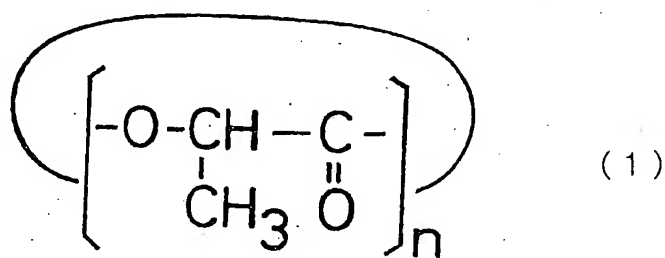
即ち、本発明によれば、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤が提供される。

本発明の体力増進剤は、例えば、運動選手の持久力の維持又は向上のため、あるいは疲労回復のために使用される。

本発明の別の側面によれば、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むグリコーゲン蓄積促進剤が提供される。

本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、例えば、疲労回復、筋肉の運動能力の増進または患者のQOL改善のため、あるいは肉質改善のために使用される。

本発明で用いる縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は好ましくは、下記一般式(1)：



(式中、nは3～20の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを含む。

好ましくは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸は実質的にL-乳酸から成る。



本発明で用いる縮合度 3 ~ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物としては、例えば、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2 ~ 3 の 25 ~ 50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2 ~ 3 の 90 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分を使用できる。脱水縮合は好ましくは窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行うことができ、逆相カラムクロマトグラフィーは好ましくは ODS カラムクロマトグラフィーにより行うことができる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤としては、縮合度 3 ~ 20 の鎖状乳酸オリゴマーを実質的に含まないものが好ましい。

本発明のさらに別の側面によれば、上記した本発明による体力増進剤またはグリコーゲン蓄積促進剤を含む健康食品または補助食品が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、体力増進剤、グリコーゲン蓄積促進剤、又はそれらを含む補助食品の製造における、縮合度 3 ~ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、縮合度 3 ~ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の有効量をヒトなどの哺乳動物に投与することを含む、体力を増進するための方法またはグリコーゲンの蓄積を促進する方法が提供される。

図面の簡単な説明

図 1 は、本実施例で行った試験の実施方法を示す図である。

図 2 は、CPL 投与 3 週間のトレーニング量と体重の変化を示す図である。

図 3 は、体重の日内変化を示す図である。

図 4 は、合宿 30 日後の plasma lipid の変化を示す図である。

図 5 は、赤血球脂質の変化を示す図である。

図 6 は、plasma particle image を示す図である。

図 7 は、対照群と CPL 投与群における plasma particle の比較を示す図であ



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.

る。

図 8 は、CD 5 6 によるNK細胞の比率（％）を示す図である。

図 9 は、運動中および回復期におけるエネルギー消費量の経時的变化を示す図である。

図 1 0 は、運動中および回復期における呼吸商の経時的变化を示す図である。

図 1 1 は、C P L 投与の前後におけるエネルギー消費量の変化を示す図である。

図 1 2 は、タイムトライアル後の血中乳酸濃度の変化を示す図である。

図 1 3 は、C P L 投与の前後におけるエネルギー消費量の変化を示す図である。

図 1 4 は、本明細書の製造例 1 で得られたポリ乳酸混合物の質量スペクトルを示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様および実施方法について詳細に説明する。

本発明の体力増進剤およびグリコーゲン蓄積促進剤は、縮合度 3 ～ 2 0 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含むものである。

本発明の体力増進剤は、好ましくは、運動選手の持久力の維持又は向上のために、あるいは一般的に疲労回復のために広く使用することができる。

本発明の体力増進剤は、特に好ましくは長距離選手等の持久力を必要とする運動選手に投与することによってその効果を発揮できる。長距離選手の持久性トレーニングは例えば 2 1 k m / 日であるが、2 カ月間の合宿期間等では 4 0 ～ 6 0 k m / 日のトレーニングが負荷される。このようなトレーニングストレスに耐えられるか否かは長距離選手にとって重要な問題である。

例えばトレーニングストレスに対する抵抗性の指標の一つとして挙げられる体重変動では持久性能（1 0 , 0 0 0 m）の高い選手では体重減少が少なく、体重変化量はこの指標となり得る。

本発明の縮合度 3 ～ 2 0 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤を摂取すると、トレーニング期間中における体重減少が少なく、体重回復も

速いことから、運動選手の持久力の維持又は向上のために有用であると考えられる。

さらに、体力増進剤を摂取すると、体重減少が少なく体重回復も速いのみならず、ナチュラルキラー（NK）細胞の有意な増加が認められ、免疫系が賦活化されることが判明した。これらの結果より、本発明の体力増進剤は、疲労回復、特に運動選手の疲労回復のために使用することができる。

本発明のグリコーゲン蓄積促進剤の具体的な使用例としては、例えば、以下の（１）～（４）に記載するような利用が考えられる。しかし、以下の使用例は単なる例示にすぎず、グリコーゲンの蓄積の促進を目的とする限り、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤の使用目的は何ら限定されるものではない。

（１）疲労の原因の一つとして、筋肉および／または肝臓のグリコーゲンの枯渇が挙げられるので、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を、例えば、ドリンク剤として日常的に摂取することによって体内のグリコーゲン蓄積量を増やすことができ、これにより疲労を軽減または回復することができる。即ち、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を摂取することにより、疲労を感じることなく働ける労働時間の延長が可能であり、また疲労により能率低下の軽減や事故の発生の防止を達成することができる。従って、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、疲労回復のために有用である。

（２）筋肉中のグリコーゲン蓄積量を増やすことは運動選手の記録向上に不可欠である。筋肉中のグリコーゲン蓄積量を増やすための方法として種々の方法が提案されているが、一般的には困難であった。本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を摂取することによって、さらに好ましくは運動と併用して本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を摂取することによって、容易、安全、且つ効果的に筋肉のグリコーゲンの蓄積量を増やすことが可能であり、これにより運動選手の記録向上に貢献できる。特に本発明のグリコーゲン蓄積促進剤の有効成分である環状乳酸オリゴマーは生体適合性の高い乳酸を構成成分としているため、禁止薬物の使用に該当することなく安全に使用できることを特徴とする。従って、本発明のグリコーゲン



.

.

.

.

.

.

.

.

蓄積促進剤は、筋肉の運動能力の増進のために有用である。

(3) 癌（特には末期癌）患者において悪液質を引き起こす物質の一つとしてインターロイキン6が知られている。インターロイキン6は肝臓のグリコーゲン量を大きく減少させ、これにより患者のQOL (Quality of Life) は低下していた。本発明のグリコーゲン蓄積促進剤をこれらの患者に投与することによって、肝臓グリコーゲンの蓄積量の増大、或いは少なくとも肝臓グリコーゲンの減少の抑制を達成することが可能であり、これにより患者のQOLの改善を達成できる。従って、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、患者のQOL改善のために有用である。

(4) 新鮮な魚介類および畜産物ほどグリコーゲン含有量が多く、美味しいことが一般的に知られている。本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を利用して繁殖魚介類や畜産物のグリコーゲン含有量を増すことによって養殖魚介類や畜産物の肉質を改善し、それにより味の向上を達成することが可能である。従って、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、肉質改善のために有用である。

本発明の体力増進剤、グリコーゲン蓄積促進剤、並びにこれらを含む補助食品においては、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が有効成分として用いられる。

本明細書で言う「ポリ乳酸混合物」とは、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸が任意の割合で存在する混合物を意味する。即ち、「混合物」という用語は、縮合度3～20の何れかを有するポリ乳酸の混合物であることを意味すると同時に、環状および鎖状のポリ乳酸の混合物を含む概念としても用いられる。このような「ポリ乳酸混合物」は、本明細書中以下に述べるように、乳酸を脱水縮合し、適当な方法で精製することにより得ることができる。なお、本明細書では便宜上「ポリ乳酸混合物」という用語を用いたが、この中には一定の縮合度を有する環状のポリ乳酸または一定の縮合度を有する鎖状のポリ乳酸といった単一成分から成るポリ乳酸も含まれる。



.

.

T

68

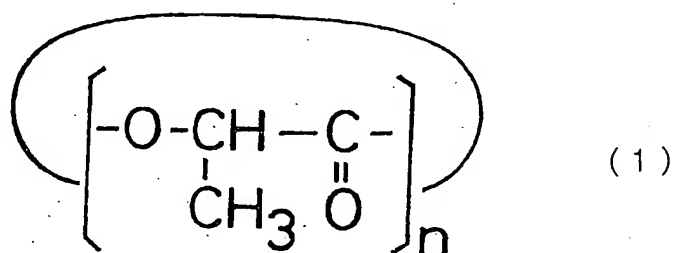
.

.

.

.

縮合度とは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸単位の数意味する。例えば、環状のポリ乳酸は下記の構造式を有することが推測されるが、式中のnが縮合度を表す（即ち、 $n=3\sim20$ ）。



本明細書で単に「乳酸」と称する場合、この乳酸にはL-乳酸、D-乳酸またはこれらの任意の割合の混合物の全てが包含される。本発明においては好ましくは、乳酸は実質的にL-乳酸から成る。ここで言う「実質的に」とは、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率〔即ち、 $(\text{L-乳酸単位数} / \text{L-乳酸単位数} + \text{D-乳酸単位数}) \times 100$ 〕が、例えば70%以上、好ましくは80%以上、より好ましくは85%以上、さらに好ましくは90%以上、特に好ましくは95%以上であることを意味する。なお、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率は、出発物質として使用する乳酸中に存在するL-乳酸とD-乳酸の比率に依存する。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤は、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むことを特徴とし、好ましくは環状のポリ乳酸混合物を少なくとも含むものである。鎖状のポリ乳酸混合物を含有する場合、その含有量は特に限定されるものではないが、全ポリ乳酸混合物に対して、好ましくは50重量%以下、より好ましくは40重量%以下、さらに好ましくは30重量%以下、さらに好ましくは20重量%以下、例えば10重量%以上20重量%である。

また、本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤は鎖状乳酸オリゴマーを実質的に含まない場合もある。本明細書で言う「実質的に含まない」とは、鎖状のポリ乳酸混合物の含有量が、全ポリ乳酸混合物に対して10重量%未満、よ



り好ましくは5重量%未満、さらに好ましくは3重量%未満であることを意味する。

縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、特開平9-227388号公報、特開平10-130153号公報、または特願平11-39894号明細書（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）などに記載の製造方法により得ることができる。

より具体的には、例えば、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、下記の方法Aにより得ることができる。

方法A：

先ず、乳酸（好ましくは、実質的にL-乳酸から成る乳酸）を不活性雰囲気下で脱水縮合させる。不活性雰囲気としては、例えば、窒素ガス、アルゴンガスなどが挙げられるが、窒素ガスを用いるのが好ましい。

脱水縮合反応は、常圧～1 mmHg程度の減圧下、110～210℃、好ましくは130～190℃の温度で行われるが、段階的減圧および段階的昇温によって行うのが特に好ましい。反応時間は適宜設定できるが、例えば1～20時間反応を行うことができる。段階的減圧および段階的昇温を用いる場合には、反応時間を2以上から成る部分的な反応時間に分け、それぞれの部分において圧力と温度を設定して反応を行う。段階的減圧を用いる場合は、例えば、常圧→150 mmHg→3 mmHgと減圧することができ、段階的昇温を用いる場合は、例えば、145℃→155℃→185℃と昇温することができる。実際には、これらを組み合わせて、例えば、145℃で常圧で3時間、145℃で150 mmHgで3時間、155℃で3 mmHgで3時間そして185℃で3 mmHgで1.5時間反応を行うことができる。

次いで、この脱水縮合反応により得られた反応混合物にエタノールおよびメタノールを加え、濾過して濾液を乾燥してエタノールおよびメタノール可溶分が得



られる。即ち、本明細書で言う「エタノールおよびメタノール可溶分」とはエタノールとメタノールの混合液に可溶な画分を意味する。なお、エタノールおよびメタノール可溶分を得る際には、脱水縮合反応の反応混合物をエタノールおよびメタノールと混合するが、その際のエタノールとメタノールの比率は適宜設定することができ、例えばエタノール：メタノール＝１：９である。なお、反応混合物にエタノールとメタノールを添加する順番、方法などは限定されず、適宜選択することができ、例えば、脱水縮合反応の反応混合物に先ずエタノールを添加し、次いでメタノールを添加することができる。

上記で得られたエタノール・メタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィー、特にオクタデシルシラン（ODS）カラムを用いたクロマトグラフィーに付し、まずpH 2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離する画分を除去し、次いでpH 2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液、好ましくは99重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離してくる画分を採取すると、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が得られる。

上記のようにして得られた環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、水酸化ナトリウムなどのアルカリ物質で中和し、減圧乾燥後、常法により下記に述べるような所望の形態に製剤化することができる。

本発明で用いる縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を製造するための別法としては、例えば、特願平11-265715号明細書に記載された方法（方法Bとする）または特願平11-265732号明細書に記載された方法（方法Cとする）を挙げることができる（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）。以下、方法Bおよび方法Cについて具体的に説明する。

方法B：

この方法は、ラクチド（3，6-ジメチル-1，4-ジオキサン-2，5-ジオン）をRYMe（式中、Rは脂肪族基、芳香族基、置換又は未置換のシリル基、



又は、乳酸アミド基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONH}_2$ 基を示し、Yは酸素原子、イオウ原子、又はNR'を示し、ここでR'は水素原子、脂肪族基または芳香族基を示し、Meはアルカリ金属)で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることによって環状乳酸オリゴマーを製造する方法である。

本明細書において脂肪族炭化水素基は、直鎖状、分枝鎖状、環状またはこれらの組み合わせの何れでもよく、また飽和でも不飽和のものでもよく、炭素数は1~12、好ましくは1~6である。脂肪族炭化水素基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、オクチル、ドデシル等の鎖状(直鎖および分枝鎖の両方を含む)のアルキル基、並びにシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)を挙げることができる。

本明細書において芳香族炭化水素基は、アルキル基などの置換基を有していてもよいアリール基、アリールアルキル基が包含され、炭素数は6~12、好ましくは6~10である。アルキル基などの置換基を有していてもよいアリール基としては、フェニル、トリル、ナフチル等が挙げられ、アリールアルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

置換又は未置換のシリル基における置換基としては、脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基などが挙げられ、置換シリル基の具体例としては、トリメチルシリル基、トリフェニルシリル基又はトリーブチルジメチルシリル基などが挙げられる。

Meで表されるアルカリ金属としては、リチウム、ナトリウムまたはカリウムなどが挙げられ、好ましくはリチウムである。

RYMeで表されるアルカリ金属化合物は、n-ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属にR'-YH(式中、R'は脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基を示し、Yは酸素原子又はイオウ原子を示す)を反応させることによって得ることができる。

具体的には、R'-YHで表されるアルコール化合物またはチオール化合物を適当な溶媒(例えば、無水テトラヒドロフランまたは無水ジエチルエーテルなど

のエーテル系溶媒など)に溶解した溶液に、アルコール化合物またはチオール化合物とほぼ等しい当量のn-ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属を添加し、攪拌することで反応を行うことができる。

反応は低温(例えば -78°C)で数分~1時間程度行えばよい。

ラクチド(3,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン)を、アルカリ金属化合物(RYMe)の存在下で反応させて本発明で用いる環状乳酸オリゴマーを製造する際には、上記で得たアルカリ金属化合物を含む反応混合物に、適当な溶媒(例えば、無水テトラヒドロフランなど)中のラクチド溶液を添加して、攪拌することによって環状乳酸オリゴマーを製造することができる。

アルカリ金属化合物(RYMe)とラクチドの使用量はモル比で1:1~1:10、好ましくは1:2~1:5程度であり、例えば、1:3または1:4である。

反応温度は -78°C ~室温である。反応は、 -78°C の温度で開始し、徐々に室温にまで昇温させるように実施するのが好ましい。また、反応圧力は特に限定されず、好ましくは常圧である。

上記したようにこの反応は、好ましくは溶媒の存在下で実施される。反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒が好ましく、例えば、エーテル系溶媒(無水テトラヒドロフランまたは無水ジエチルエーテルなど)等を用いることができる。

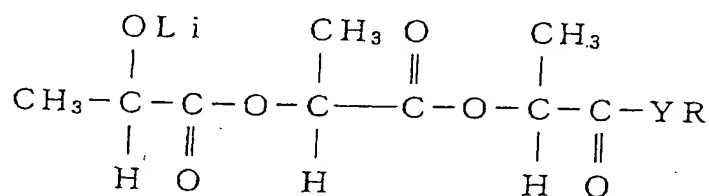
反応は、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行うのが好ましい。

上記した本発明で用いる環状乳酸オリゴマーの生成反応のメカニズムについて、以下において更に説明する。但し、本発明はこの理論に拘束されることはなく、本発明においてはこのメカニズムとは異なる反応で生成した環状乳酸オリゴマーを使用してもよい。

前記反応(以下、アルカリ金属がLiである場合を例にして説明する)では、先ず、リチウム化合物とラクチドとが反応して、下記一般式

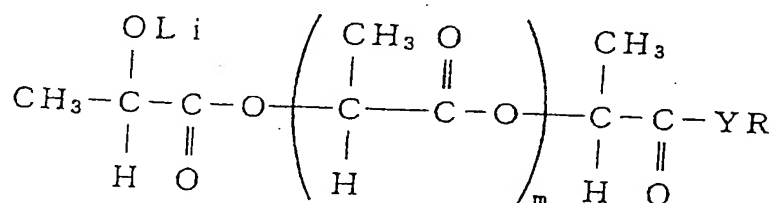


1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100



(式中、Y及びRは前記と同じ意味を有する)

で表される鎖状乳酸誘導体が生成し、この化合物にラクチドが反応して、下記一般式：



(式中、mは1から21の数を示す、Y及びRは前記と同じ意味を有する)

で表される鎖状乳酸オリゴマーが生成し、この化合物は、それからR Y L i が脱離し、環化し、これにより、前記一般式(1)の環状乳酸オリゴマーが生成するものと考えられる。

前記のようにして得られる乳酸オリゴマーの組成(即ち、環状乳酸オリゴマーと鎖状乳酸オリゴマーの混合比率)は、反応助剤として用いるアルカリ金属化合物によって変動する。アルカリ金属化合物として炭素数1～3のアルキルアルコールのアルカリ金属化合物(R O M e)(式中、Rは炭素数1～3のアルキル基を示し、M eはアルカリ金属を示す)を用いる場合には、環状乳酸オリゴマーと鎖状オリゴマーとの混合物(環状乳酸オリゴマーの割合：80～85重量%)が得られる。一方、アルカリ金属化合物としてもーブチルアルコール等の炭素数4以上のアルキルアルコールのリチウム化合物や、チオフェノール化合物を用いるときには、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

本発明で用いる環状乳酸オリゴマーの重合度は3～20であり、好ましくは3～17である。この重合度は、使用するアルカリ金属化合物の種類、反応温度、



反応時間によって変動する。

また、上記したアルカリ金属化合物の存在下におけるラクチドの重合反応の反応生成物の中には、異なる重合度の環状の（さらに場合によっては鎖状の）乳酸オリゴマーの混合物が存在するものと考えられる。本発明では、異なる重合度の乳酸オリゴマーから成る混合物を用いることができるが、上記した異なる重合度の乳酸オリゴマーを含む反応混合物から異なる分子量の化合物を分離するのに適した手段（例えば、ゲル濾過、HPLCなど）によって一定の重合度を有する単一の乳酸オリゴマーを精製し、これを用いてもよい。

前記した環状乳酸オリゴマーの製造方法において、アルカリ金属化合物として、乳酸アミドのアルカリ金属化合物（特にはリチウム化合物）（即ち、Rが $-\text{CH}(\text{C}\text{H}_3)\text{CONH}_2$ 基である化合物）を用いる以外は前記と同様にして反応を行うことによっても、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

方法C：

この方法は、(i)乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドを留出させずに副生水のみを留出除去する第1加熱工程、

(ii)該第1加熱工程終了後、反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させるとともに、その降圧に際し、ラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力条件及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して鎖状乳酸オリゴマーを主成分とする脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、

(iii)該第2加熱工程終了後、0.1～3 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱して該鎖状乳酸オリゴマーを環化させ、環状オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

からなることを特徴とする方法である。



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

この方法では先ず、第1加熱工程において、減圧下において乳酸を加熱し、脱水縮合反応させる。この場合の反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この第1加熱下での反応は、その反応を円滑に進行させるために、乳酸の脱水縮合により生成する副生水を留去させるが、この場合、乳酸2分子の脱水縮合物であるラクチドが留去しないように実施する。このためには、反応圧力を減圧、好ましくは300～500 mmHg、より好ましくは350～400 mmHgに保持し、この圧力条件下において、100～140℃、好ましくは130～140℃の範囲に加熱するのがよい。この第1加熱工程での反応により、主に、乳酸の3～23分子の脱水縮合物を主成分とする反応生成物が生じる。

上記第1加熱工程の終了後、第2加熱工程において、高められた平均重合度のオリゴマーが得られるように、前記第1加熱工程における反応温度よりも高められた温度、好ましくは145～180℃、より好ましくは150～160℃の温度に加熱するとともに、反応圧力を10～50 mmHg、好ましくは15～20 mmHgの圧力に降下させてさらに脱水縮合反応を継続する。

この反応も、前記第1加熱工程の反応の場合と同様に、反応を円滑に進行させるために副生水を留去させるが、ラクチドが留去しない条件で実施する。反応圧力を前記範囲の圧力にまで降下させる速度（降圧速度）は、ラクチドの留出を回避し、且つ反応効率を高めるためには、0.25～5 mmHg/分、好ましくは0.5～1 mmHg/分の範囲に保持することが通常は必要である。前記範囲より低い降圧速度では、その所定圧まで降圧させるのに必要な時間が長くなるため好ましくなく、一方、前記範囲より高い降圧速度では、ラクチドが副生水とともに留去するようになるので好ましくない。

反応圧力が所定圧力にまで降下後、この反応圧力において、さらに反応を継続する。この場合の加熱時間は、3～12時間、好ましくは5～6時間である。

前記第2加熱工程での反応により、平均重合度が3～30、好ましくは3～23の乳酸オリゴマーが得られるが、この場合のオリゴマー中の環状オリゴマーの割合は、通常、70～80 wt %程度である。

上記第2加熱工程終了後、第3加熱工程において、反応圧力を0.25～5 mmHg、好ましくは0.5～1 mmHgに保持し、145～180℃、好ましくは150～160℃の温度でさらに反応を継続する。反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この場合に生じる副生水も留去させる。この場合、ラクチドの留去も回避させることが好ましいが、反応生成物にはラクチドは殆んど含まれないので、その降圧速度を格別遅くする必要はない。

前記第3加熱工程での反応により、平均重合度3～30、好ましくは3～23で、かつ環状オリゴマーの割合が90重量%以上、好ましくは99重量%以上の乳酸オリゴマーが生成される。

なお、上記方法A、BおよびCは本発明で用いるポリ乳酸混合物の製造方法の具体例の一部を示したものにすぎず、本発明においては他の方法で製造されたポリ乳酸混合物を用いることもできる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤の形態は特に限定されず、経口投与又は非経口投与用の製剤形態の中から目的に最も適した適宜の形態のものを選択することが可能であり、好ましくは経口投与用の製剤である。

経口投与に適した製剤形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、ドリンク剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤、懸濁剤、チュアブル剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、例えば、注射剤（皮下注射、筋肉内注射、又は静脈内注射など）、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、座剤、ゲル剤若しくは軟膏剤などが挙げられるが、これらに限定されることはない。

経口投与に適当な液体製剤、例えば、溶液剤、乳剤、又はシロップ剤などは、水、ショ糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを用いて製造することができる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、又は顆粒剤などの固体製剤の製造には、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリ



1

2

3

4

5

6

ン酸、マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いることができる。

非経口投与に適当な注射用又は点滴用の製剤は、好ましくは、受容者の血液と等張な滅菌水性媒体に有効成分である上記の物質を溶解又は懸濁状態で含んでいる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体などを用いて溶液を調製することができる。腸内投与のための製剤は、例えば、カカオ脂、水素化脂肪、又は水素化カルボン酸などの担体を用いて調製することができ、座剤として提供される。また、噴霧剤の製造には、有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させることができ、受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ有効成分の吸収を容易ならしめる担体を用いることができる。担体としては、具体的には、乳糖又はグリセリンなどが例示される。有効成分である物質及び使用する担体の性質に応じて、エアロゾル又はドライパウダーなどの形態の製剤が調製可能である。これらの非経口投与用製剤には、グリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種又は2種以上の補助成分を添加することもできる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤は、栄養ドリンク剤などのドリンク剤に配合したり、食品添加物として健康食品に配合することもできる。本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤を含む製品の具体例としては、医薬品のみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、飼料添加物など一般に呼称される、飲料を含む健康食品または補助食品が挙げられる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤の投与量及び投与回数は、投与目的、投与形態、投与対象の年齢、体重または健康状態、運動選手の場合には負荷される運動量などの条件などの種々の要因により適宜設定することができるが、一般的には、有効成分の投与量として一日当り10～2000mg/kg、好



まし、くは 1.0 ~ 200 mg/kg、より好まし、くは 50 ~ 150 mg/kg である。上記投与量の製剤を一日 1 ~ 4 回程度、好まし、くは 2 ~ 4 回程度に分けて投与することが好ましい。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤の投与時期は特に限定されず、例えば、運動選手の場合には運動の前、運動中又は運動後などを含む任意の時期並びに任意の期間に渡って投与することができる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤は、ヒトを含む任意の動物に投与することができるが、好まし、くはヒト、食用動物（例えば、養魚貝類、または豚、牛もしくは鶏などの畜産動物）、競走馬、イヌゾリ用犬、闘犬などに投与される。

本発明はさらに、縮合度 3 ~ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む補助食品にも関する。即ち、本発明で用いる縮合度 3 ~ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物はまた、上記したような単独の製剤の形態で投与されるのみならず、飲食品の中に配合して用いることができる。ポリ乳酸混合物を配合できる飲食品の具体例としては、例えば、チューインガム、チョコレート、キャンディー、錠菓、ゼリー、クッキー、ビスケット、ヨーグルト等の菓子類、アイスクリーム、氷菓等の冷菓類、茶、清涼飲料（ジュース、コーヒー、ココア等を含む）、栄養ドリンク剤、美容ドリンク剤等の飲料、パン、ハム、スープ、ジャム、スパゲティー、冷凍食品など全ての飲食物を挙げることができる。あるいは、本発明で用いるポリ乳酸混合物は調味料、食品添加剤などに添加して用いることもできる。本発明の上記飲食品（補助食品）を用いることにより、体力増進効果を発揮でき、実質的に有害な副作用を示さない安全な飲食品を提供することができる。

本発明の補助食品はあらゆる形態の飲食品を包含するものであり、その種類は特に制限されず、上記したような各種飲食物、あるいは各種栄養組成物、例えば各種の経口又は経腸栄養剤や飲料等に、本発明の体力増進剤またはグリコーゲン蓄積促進剤を配合して補助食品として提供することができる。このような補助食



11

12

13

14

15

16

17

18

品の組成としては、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の他に、蛋白質、脂質、糖質、ビタミン及び／又はミネラル類などを含めることができる。補助食品の形態は特に限定されず、摂取しやすい形態であれば、固形、粉末、液体、ゲル状、スラリー状等のいずれであってもよい。

補助食品中におけるポリ乳酸混合物の含有量は特に限定されないが、一般的には0.1～20重量%、より好ましくは0.1～10重量%程度である。

補助食品に含まれるポリ乳酸混合物の量は、本発明の目的とする運動時の持久力並びに体力の向上を発揮できる程度に含まれることが好ましく、好ましくは運動前或いは運動時に摂取される飲食物1食中に0.1gから10g程度、より好ましくは0.5gから3g程度である。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によっていかなる点においても限定されることはない。

実施例

製造例1：ポリ乳酸混合物（以下、CPLとも称する）の製造

マントルヒーターに収めたセパラブルフラスコにL-乳酸（D-乳酸も混入しているもの）500mlを入れた。窒素ガス300ml／分の流入及び攪拌を行い、溜出水は保温した下降型接続管を経て還流冷却器付フラスコに導きながら、145℃で3時間加熱した。更に150mmHgに減圧して同温度で3時間加熱した後、3mmHgの減圧下155℃で3時間、最後に3mmHgの減圧下185℃で1.5時間加熱し、反応生成物であるポリ乳酸を得た。

得られたポリ乳酸は100℃に保ち、エタノール100mlに続いてメタノール400mlをそれぞれ加えた後放冷した。これをメタノール500ml中に加え、よく攪拌して静置した後濾過して精製した。その濾液を減圧乾燥してアセトニトリルに溶解し、全量を200ml（原液）とした。

この原液を、予め平衡化した逆相ODSカラム（TSK gel ODS-80TM）にかけ、0.01M塩酸を含む30%、50%および100%アセトニトリル（p



10

11

12

13

14

15

H₂O)でステップワイズに溶離し、アセトニトリル100%溶出画分であるポリ乳酸(縮合度3~20)を得た。得られた物質の質量スペクトルを図14に示す。図14中の規則的なフラグメントイオンピークから明らかなように、得られたポリ乳酸の混合物は、環状縮合体を主体とし、直鎖状縮合体が少量混在した状態になっている。

試験例1:

(試験方法)

試験の実施方法を図1に示す。CPL投与群(n=10)と対照群(n=10)に分け、夏期合宿期間(60日)とその後30日間を中心に、トレーニング量、体重変化、血液検査、血清脂質分析・定量、NK細胞数、plasma particle imagesについて検討した。

CPL投与群では、1日当たり10gの量のCPLを60日間に渡り摂取させた。

(結果)

1. トレーニング量に対する対照群並びにCPL投与群の体重変化

最初の3週間におけるときのトレーニング量(kg/日)と各群の体重変化を図2に示した。対照群に比べ、CPL投与群では平均的な体重減少が少なく、特に合宿後半にその傾向が強く認められた。

2. 体重の日内変動における差

トレーニング量の多い日(30~40km)について、体重の日内変化を図3に示した。早朝、朝練習後、本練習前、本練習後、夕食前、翌日と6回に渡る体重測定では、その日の練習の影響が認められる。しかし、合宿最後になると、CPL投与群と対照群との間に差が認められるようになった。対照群では体重の回復が翌日まで遅延するが、CPL投与群では、体重回復が早いことが分かる。

この結果から、CPLを投与することによりトレーニングに対する耐久性が強く出現していることが分かる。

3. 血液検査結果

最初の3週間にわたるトレーニング前後の血液検査結果を表1に示す。トレーニング前後での血液検査結果には、何れの測定値においても有意な差は認められなかった。



| | CK | GOT | GPT | LDH | T-ch | TG | HDL | BS | Fe |
|---------|---------|-----------|-----------|--------|--------|--------|-------|------|--------|
| Control | | | | | | | | | |
| B.T. | 232±103 | 29.8±9.1 | 24.2±11.9 | 213±43 | 168±34 | 60±20 | 76±17 | 85±6 | 104±35 |
| A.T. | 220±111 | 31.9±9.2 | 31.1±13.5 | 215±48 | 179±15 | 115±45 | 72±8 | 85±7 | 100±24 |
| CPL | | | | | | | | | |
| B.T. | 188±120 | 26.9±5.2 | 19.7±3.9 | 204±42 | 175±25 | 65±25 | 72±11 | 85±5 | 97±26 |
| A.T. | 240±191 | 38.1±20.7 | 36.8±30.2 | 216±31 | 193±22 | 109±90 | 7±12 | 87±5 | 136±41 |

| | WBC | RBC | Hgb | Hct | MCV | MCH | MCHC | Plt |
|---------|-----------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Control | | | | | | | | |
| B.T. | 51.9±10.0 | 478.9±38.8 | 15.2±1.1 | 44.9±3.0 | 93.8±3.5 | 31.8±1.2 | 33.9±0.5 | 16.8±3.1 |
| A.T. | 59.0±11.3 | 489.0±36.4 | 15.0±1.1 | 45.4±3.0 | 92.8±3.1 | 30.8±1.4 | 33.4±0.5 | 18.2±3.6 |
| CPL | | | | | | | | |
| B.T. | 58.9±8.8 | 480.0±31.7 | 15.2±0.8 | 44.9±2.4 | 92.6±4.3 | 31.7±1.1 | 33.8±0.5 | 17.4±2.3 |
| A.T. | 63.9±3.8 | 489.7±15.2 | 15.2±0.5 | 45.5±1.2 | 93.0±3.1 | 30.9±1.0 | 33.3±0.5 | 19.5±2.5 |

表 1 3 週間にわたるトレーニング前後の血液検査結果



41 3
P D
S
•
#1
81

4. Plasma lipid に対する影響

合宿30日後の plasma lipid の結果を図4に示した。CPL投与群では plasma FFAが極めて高まり、plasma CE、並びに総リン脂質 (TPL) にも増加が起きた。しかし、plasma TGには増加はなかった。

5. 赤血球脂質の変化

合宿期間終了1カ月ごとに赤血球脂質を分析・定量した (図5)。1mlの赤血球脂質として表示したが、PE (ホスファチジルエタノールアミン)、PC (ホスファチジルコリン)、PS (ホスファチジルセリン) について、それぞれCPL投与群での脂肪酸組成率の有意な変化が認められた。量的に多いPCではリノール酸の増加があった。

6. Plasma particle image

ALTRA-EPICSを用いて、plasma particle image を作成した (図6)。典型的例では、CPL投与群の plasma には小さな particle が多く出現していることが分かる。この結果を図7にまとめた。統計学的にもCPL投与により全体的に plasma particle が小さくなっていることが分かる。

7. NK細胞

ALTRA-EPICSを用いて、CD56によるNK細胞 (%) を表示した。図8はその結果を示す。CPL投与により、NK細胞の有意な増加が認められた。

8. 10000m走の記録の更新

合宿2カ月後に10000m走の記録会を実施した。トレーニングに耐える身体とともに、持久性能の向上をテストする方法である。

対照群では10名中の3名が記録を更新したのに対して、CPL投与群では9名中の6名が記録を更新した。CPL投与群では対照群に比べ、約2倍の記録更



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

新者が出現した。

9. まとめ

上記結果をまとめると以下の通りである。

(1) C P L 投与群では体重減少が少なく、体重回復も速い。

(2) C P L 投与群では plasma lipids の plasma CE、FFA、TPL に有意な増加が認められた。

(3) 赤血球脂質では P E (ホスファチジルエタノールアミン) に増加が認められた。

(4) Plasma particle image には有意な変化が生じていた。

(5) C D 5 6 による N K 細胞は C P L 投与により増加が生じていた。

(6) 1 0 , 0 0 0 m 走記録の更新では、C P L 投与群で 2 倍となった。

これらの結果から、C P L 投与は単に体重、脂肪組織に限定されず、生体全体のストレス対応システムに影響しているものと考えられる。また、C P L 投与によりトレーニングに対する耐久性が増大することから、補助食品等として有用である。

試験例 2 :

(方法)

対象は、健常な成人男子 3 名 (平均年齢 4 5 歳) とした。運動負荷強度は、血中乳酸濃度 4 mM レベルを指標とした持久的運動を用いた。この 4 mM レベルの負荷強度を求める方法は、トレッドミル (傾斜角を 8 % に固定) を用い、4 ~ 5 種類の異なった速度を各個人の運動能力に応じて選び、低速度からそれぞれ 6 分間のランニングを行わせた。各運動の間には、6 分間の休息时间を入れた。血中乳酸濃度は、各 6 分間の運動終了直後に指先から微量の採血を行って測定した。血中乳酸 4 mM レベルの判定は、トレッドミル速度に対して血中乳酸濃度をプロットして、乳酸濃度が 4 mm o l / l に相当する速度を内挿法にて算出した。本試験では、この 4 mM レベルに相当するトレッドミル速度で 2 0 分間の持久走を



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

CPL投与12日、20日および40日後にそれぞれ負荷して、その時のエネルギー代謝の変動を比較検討した。運動時の環境条件は、気圧760mmHg、室温20℃、相対湿度55%に保持するように環境制御を行った。なお、CPLの1日投与量は10gとした。

測定項目および測定方法は、血中乳酸濃度がグルコース・ラクテートアナライザー2300STAT (YSI社)、エネルギー代謝量がテレメトリー式呼吸代謝計測装置K4 (Cosmed社) をそれぞれ用いて求めた。

(結果)

各投与条件下での運動中および回復期(10分間)におけるエネルギー消費量の経時的変化(図9)は、運動中、CPL投与40日後がCPL投与12日および20日後に比較して低値を示していた。なお、運動中の全エネルギー消費量は、CPL投与12日後が300kcal、投与20日後が306kcal、投与40日後が286kcalであった。

図10に示した各条件下での運動中および回復期における呼吸商の経時的変化は、運動中および回復期とも投与40日後が投与12日および投与20日後に比して、高値を維持していた。呼吸商より推定した脂肪および糖質からのエネルギー消費量は、運動中、投与12日後で脂肪が188kcal、糖質が112kcal、投与20日後で脂肪が172kcal、糖質が135kcalとなり、さらに、投与40日後では脂肪のエネルギー消費量が66kcalに低下したのに対して、糖質が220kcalに上昇した。

上記した通り、試験例2では、運動中、CPL投与12日および20日後の呼吸商と比較して、CPL投与40日後では顕著な呼吸商の上昇が見られた。これらの結果は、運動習慣を有していないヒトでは長期間、CPL投与を継続すると、運動のエネルギーが主として糖代謝に依存してくる可能性を示唆している。

試験例3：

(方法)



対象は、主に糖代謝が中心の競技で、日常、激しいトレーニングを行っている競艇選手3名（平均年齢19歳）とした。運動負荷方法は、CPL投与前、CPL投与14日および30日後にローイングエルゴメーターを用い、試験例2と同様に、血中乳酸濃度を指標とした運動を20分間に渡り行い、その後、10分間の休息を挟み、1000mタイムトライアルを負荷して、エネルギー代謝及びパフォーマンステストを比較検討した（エネルギー代謝に関しては、CPL投与前と投与14日後の比較）。なお、CPLの1日投与量は6gとした。

（結果）

図11に示した血中乳酸濃度を指標とした運動時（20分間）の全エネルギー消費量、糖質および脂肪からのエネルギー消費量は、CPL投与前および投与14日後のいずれもほぼ同値であった。次に、休息後の1000mタイムトライアルは、投与前が3分26秒5であったのに対して、投与14日後で3分23秒6、さらに、投与30日では3分20秒7と顕著な短縮が認められた。タイムトライアル後の血中乳酸濃度（図12）は、CPL投与14日および30日後のいずれも投与前に比して、高値を示した。図13に示した全エネルギー消費量は、CPL投与14日後（67kcal）では投与前（78kcal）に比較して、低値が認められた。

上記した通り、糖代謝が中心の競技で、日常、激しいトレーニングを行っているスポーツ選手では、CPL投与により糖質の嫌気性および好気性代謝を改善させながら、より効率的なエネルギー利用が行われ、パフォーマンスを向上できる可能性が示唆される。

製造例2

窒素雰囲気下、50mlの二口ナス型フラスコに0.033g（1.03mmol）のメタノールを溶かしたTHF溶液（2ml）を加え、アセトンバスで-78℃まで冷却し、0.64ml（1.00mmol）のn-ブチルリチウムを加え15分攪拌した。さらに0.576g（4.00mmol）の（3R, 6R）



— (+) — 3, 6 — ジメチル — 1, 4 — ジオキサン — 2, 5 — ジオンを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで 4 時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物を 0.551 g (回収率 90.5%)、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴマーの重量比率が 84 : 16 で得た。

製造例 3

窒素雰囲気下、50 ml の二口ナス型フラスコに 0.054 g (1.17 mmol) のエタノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、アセトンバスで -78°C まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の *n* — ブチルリチウムを加え 15 分攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol) の (3R, 6R) — (+) — 3, 6 — ジメチル — 1, 4 — ジオキサン — 2, 5 — ジオンを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え 30 分攪拌した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えてアセトンバスをはずし室温に戻した。その後エーテル 20 ml で 8 回抽出し、エーテル層を飽和食塩水 30 ml で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、1 時間攪拌乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物として 0.535 g (回収率 84.9%)、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴマーの重量比率が 82 : 18 で得た。

製造例 4

窒素雰囲気下、50 ml の二口ナス型フラスコに 0.062 g (1.03 mmol) の 2 — プロパノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、アセトンバスで -78°C まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の *n* — ブチルリチウムを加え 15 分攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol) の (3R,



6 R.) - (+) - 3, 6-ジメチル-1, 4-ジオキサン-2, 5-ジオンを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加えて攪拌し、室温まで4時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml加え、さらに水10 mlを加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物として0.589 g (回収率92.3%)、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴマーの重量比率が80:20で得た。

製造例5

窒素雰囲気下、25 mlの二口ナス型フラスコに0.074 g (1.00 mmol)のtert-ブタノールを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え、アセトンバスで-78℃まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol)のn-ブチルリチウムを加え加え15分攪拌した。さらに0.434 g (3.01 mmol)の(3 R, 6 R) - (+) - 3, 6-ジメチル-1, 4-ジオキサン-2, 5-ジオンを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え攪拌し、室温まで2.5時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml加え、さらに水10 mlを加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素がR配置を有する環状オリゴ乳酸が0.537 g (回収率82.5%)、 $[\alpha] = +125.1^\circ$ 、 $mp = 132.5 \sim 133.4^\circ\text{C}$ で得た。

製造例6

窒素雰囲気下、50 mlの二口ナス型フラスコに0.117 g (1.06 mmol)のチオフェノールを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え、アセトンバス



で -78°C まで冷却し、 0.64 ml (1.00 mmol)の n -ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol)の(3R, 6R) - (+) - 3, 6-ジメチル-1, 4-ジオキサン-2, 5-ジオンを溶かしたTHF溶液 (2 ml)を加え攪拌し、4時間かけて室温まで徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一度乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物を 0.612 g (回収率 88.3%)、NM Rの解析により環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴマーが $96:4$ の重量比率で得た。

生成物のうち 0.238 g をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン: エーテル = $1:2$)を用いて単離精製を行い5つの留分 (fraction No. $10-1\sim 10-5$)を得た。

製造例 7

窒素雰囲気下、室温で 50 ml の二口ナス型フラスコにS - (-) - 乳酸アミド 0.089 g (1 mmol)のTHF 3 ml 溶液を加え、 -78°C で n -ブチルリチウム 0.64 ml (1.00 mmol)を作用させ15分間かき混ぜた後、L - (-) - ラクチド 0.576 g (4 mmol)のTHF 2 ml 溶液を加え30分間反応させ、 -78°C から 0°C まで昇温して1.5時間反応させた。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液を 5 ml 加え室温に戻した後、クロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し (NM R δ 0.140)、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒; エーテル: ヘキサン = $2:1$)により3つに分離した。

試験例 4

(1) 実験方法



ウイスター系ラット（体重150g、雄）をA、B、Cの3群（各群6匹）に分けた。A群にはCE-2標準固形食（日本クレア（株）製）を与え、B、C群にはグリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食を与えた。飲料水は自由摂取させた。C群は、飼育開始後1週間は1日10分の水泳を毎日、次の1週間は1日20分の水泳を毎日、それ以後は1日30分の水泳を毎日行なわせた。

グリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食は日本クレア社に委託して作製したが、グリコーゲン蓄積促進剤（製造例2で得たもの）を1重量%含む点を除けば、それ以外の全ての栄養成分はCE2標準固形食と同じである。

飼育開始後32日で半日間の絶食の後、全ての動物をエーテル麻酔で安楽死させ、脱血後筋肉を取り出し、含まれているグリコーゲン量を定量分析した。実験結果は平均値±標準偏差で表示し、有意検定にはStudentのt-検定を用いた。

（2）実験結果

得られた結果を以下の表2に示す。

表2：筋肉グリコーゲン量に対するグリコーゲン蓄積促進剤の影響

| 群 (n) | グリコーゲン量 (mg/g 組織湿重量) | |
|---------|-------------------------|-----------------------------|
| | ヒラメ筋 | 足底筋 |
| A (n=6) | 1.72±0.47 | 5.28±0.74 |
| B (n=6) | 2.09±0.38 | 6.38±0.98 ¹⁾ |
| C (n=6) | 2.36±0.56 ¹⁾ | 7.08±1.38 ^{2), 3)} |

1) 群Aに比べて有意差有り (P<0.05)。

2) 群Aに比べて有意差有り (P<0.01)。

3) 群Bに比べて有意差有り (P<0.05)。

表2の結果から明らかなように、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食で飼育することによって足底筋のグリコーゲン含有量が有意に増大 (P<0.



0.05) した。特別食による飼育と水泳とを併用させるとヒラメ筋及び足底筋のグリコーゲン含有量が共に有意に増大 ($P < 0.05$, $P < 0.01$) した。

試験例 5

(1) 実験方法

ICR系マウス (体重 10 g、雄) を D、E の 2 群 (各群 6 匹) に分けた。D 群には CE-2 標準固形食を与え、E 群にはグリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食 (試験例 4 で用いたものと同じもの) を与えた。飲料水は自由摂取させた。

飼育開始後 14 日で動物をエーテル麻酔下に安楽死させ、脱血後肝臓を取り出し、含まれているグリコーゲン量を定量分析した。実験結果は平均値 ± 標準偏差で表示し、有意検定には Student の t-検定を用いた。

(2) 実験結果

得られた結果を以下の表 3 に示す。

表 3 : 肝臓グリコーゲン量に対するグリコーゲン蓄積促進剤の影響

| 群 (n) | 肝臓グリコーゲン量 (mg/g 組織湿重量) |
|-----------|---------------------------|
| D (n = 6) | 24.9 ± 11.2 |
| E (n = 6) | 65.7 ± 7.19 ¹⁾ |

1) 群 D に比べて有意差有り ($P < 0.001$)

表 3 の結果から明らかなように、マウス肝臓のグリコーゲン蓄積量が有意に増大 ($P < 0.001$) していた。

(実験結果の評価)

試験例 4 及び試験例 5 の結果から、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食で飼育することにより肝臓や筋肉のグリコーゲン蓄積量が増し、運動を併用



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

することにより筋肉のグリコーゲン含有量がさらに増大した。顎歯類に属するラットとマウスという種の異なる2種類の動物において本発明のグリコーゲン蓄積促進剤がグリコーゲンの蓄積を有意に促進したことから、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤の摂取によって、ヒトにおいても筋肉及び肝臓のグリコーゲン促進量を増大させると期待できる。

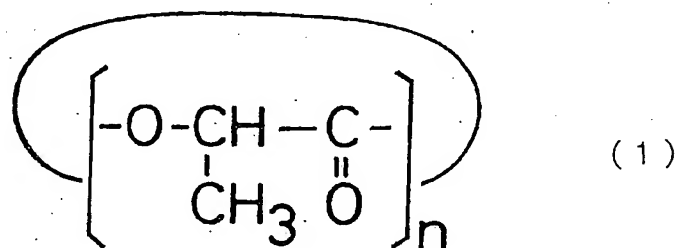
産業上の利用の可能性

本発明の体力増進剤は、例えば、運動選手の持久力の維持又は向上のために使用したり、疲労回復のために使用することができる。本発明の体力増進剤を運動選手に投与することによりトレーニングに対する耐久性が増大することから、本発明の体力増進剤は、例えば、競技力の向上のための補助的な手段として有効である。また、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、疲労回復、筋肉の運動能力の増進または患者用のQOL改善のために有用であり、あるいは肉質改善のためにも有用であり、これらの目的に対して優れた効果を発揮できる。さらに、本発明において有効成分として用いられるポリ乳酸混合物は、生体成分に由来する乳酸の低縮合体であることから、生体適合性が高く、副作用が少なく、また原料が比較的安価であるという利点を有する。



請求の範囲

1. 縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤。
2. 運動選手の持久力の維持又は向上のために使用する、請求項 1 に記載の体力増進剤。
3. 疲労回復のために使用する、請求項 1 に記載の体力増進剤。
4. 縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、下記一般式 (1) :



(式中、nは3～20の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを含む、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の体力増進剤。

5. ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的にL-乳酸から成る、請求項 1 から 4 の何れか 1 項に記載の体力増進剤。

6. 縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2 ～ 3 の 25 ～ 50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2 ～ 3 の 90 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である、請求項 1 から 5 の何れか 1 項に記載の体力増進剤。

7. 脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う、請求項 6 に記載の体力増進剤。

8. 逆相カラムクロマトグラフィーを、ODSカラムクロマトグラフィーにより行う請求項 6 又は 7 に記載の体力増進剤。



1

2

3

4

5

6

7

9. 縮合度3～20の鎖状乳酸オリゴマーを実質的に含まない、請求項1から8の何れか1項に記載の体力増進剤。

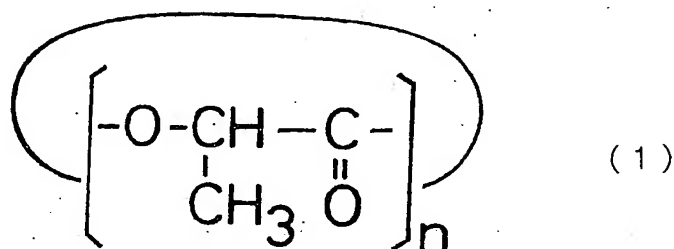
10. 請求項1から9の何れかに記載の体力増進剤を含む補助食品。

11. 縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むグリコーゲン蓄積促進剤。

12. 疲労回復、筋肉の運動能力の増進または患者のQOL改善に用いるための、請求項11に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

13. 肉質改善に用いるための、請求項11に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

14. 縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、下記一般式(1)：



(式中、nは3～20の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを含む、請求項11から13の何れか1項に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

15. ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的にL-乳酸から成る、請求項11から14の何れか1項に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

16. 縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である、請求項1から15の何れか1項に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

17. 脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う、請求項



- 16に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。
18. 逆相カラムクロマトグラフィーを、ODSカラムクロマトグラフィーにより行う請求項16又は17に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。
19. 縮合度3～20の鎖状乳酸オリゴマーを実質的に含まない、請求項11から18の何れか1項に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。
20. 請求項11から19の何れかに記載のグリコーゲン蓄積促進剤を含む健康食品または補助食品。



要約書

本発明の目的は、スポーツ愛好家又はスポーツ選手等の運動持久力の向上を目指す人の運動能力を高めるのに有効である体力増進剤を提供すること、並びに肝臓および／または筋肉内におけるグリコーゲンの蓄積量を増大することができる物質を提供することである。本発明によれば、縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤、並びに縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むグリコーゲン蓄積促進剤が提供される。



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.



手 続 補 正 書

(法第6条の規定による命令に基づく補正)

特許庁長官 殿

1. 国際出願の表示 PCT/JP00/06400

2. 出 願 人
名 称

天藤製薬株式会社

AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.

あて名

〒620-0932

日本国京都府福知山市笹尾町995

No.995, Saso-cho, Fukuchiyama-shi,

Kyoto 620-0932 JAPAN

国 籍

日本国 JAPAN

住 所

日本国 JAPAN

3. 代 理 人
氏 名

(9621) 弁理士 今 村 正 純

IMAMURA Masazumi

あて名

〒104-0031 日本国東京都中央区京橋一丁目5番5号

KRFビル5階

5th Floor, KRF Bldg., 5-5, Kyobashi 1-chome,

Chuo-ku, Tokyo 104-0031 JAPAN

4. 補正命令の日付 03.10.00

5. 補正の対象 図面

6. 補正の内容 別紙の通り

7. 添付書類の目録 第1図～第14図

14通





実験操作

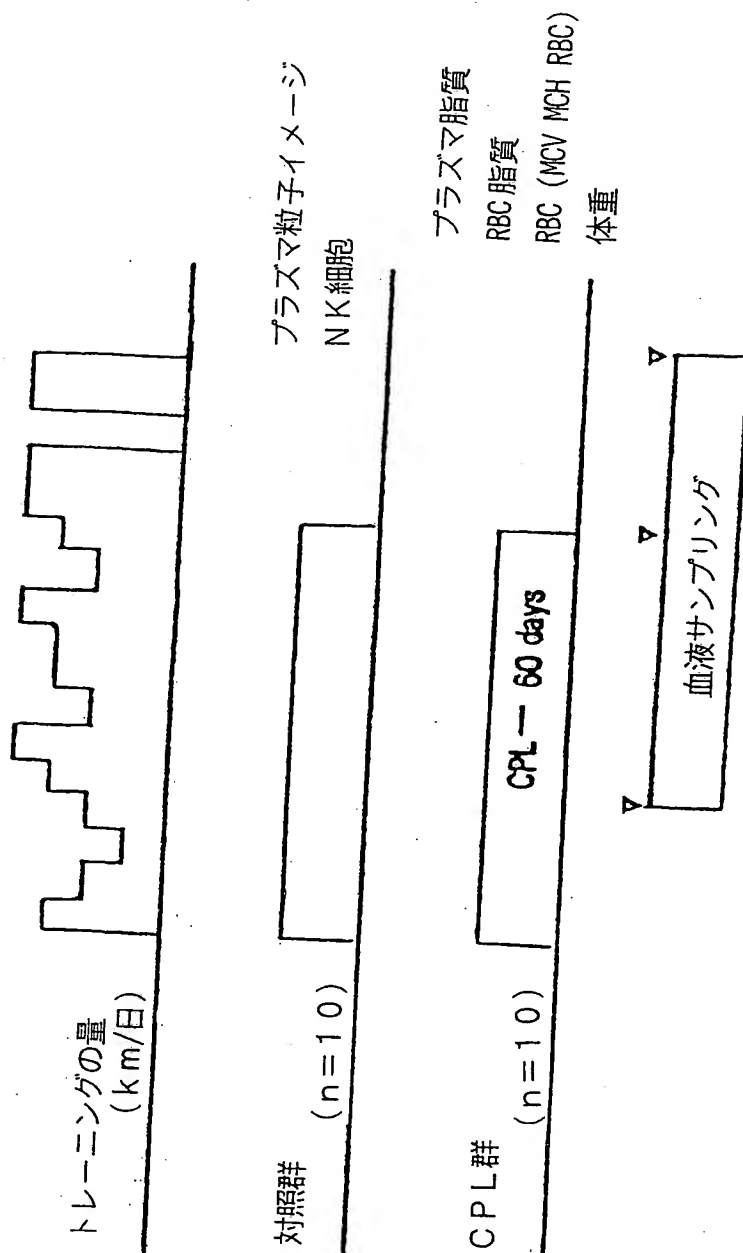


図1 本研究の実施方法



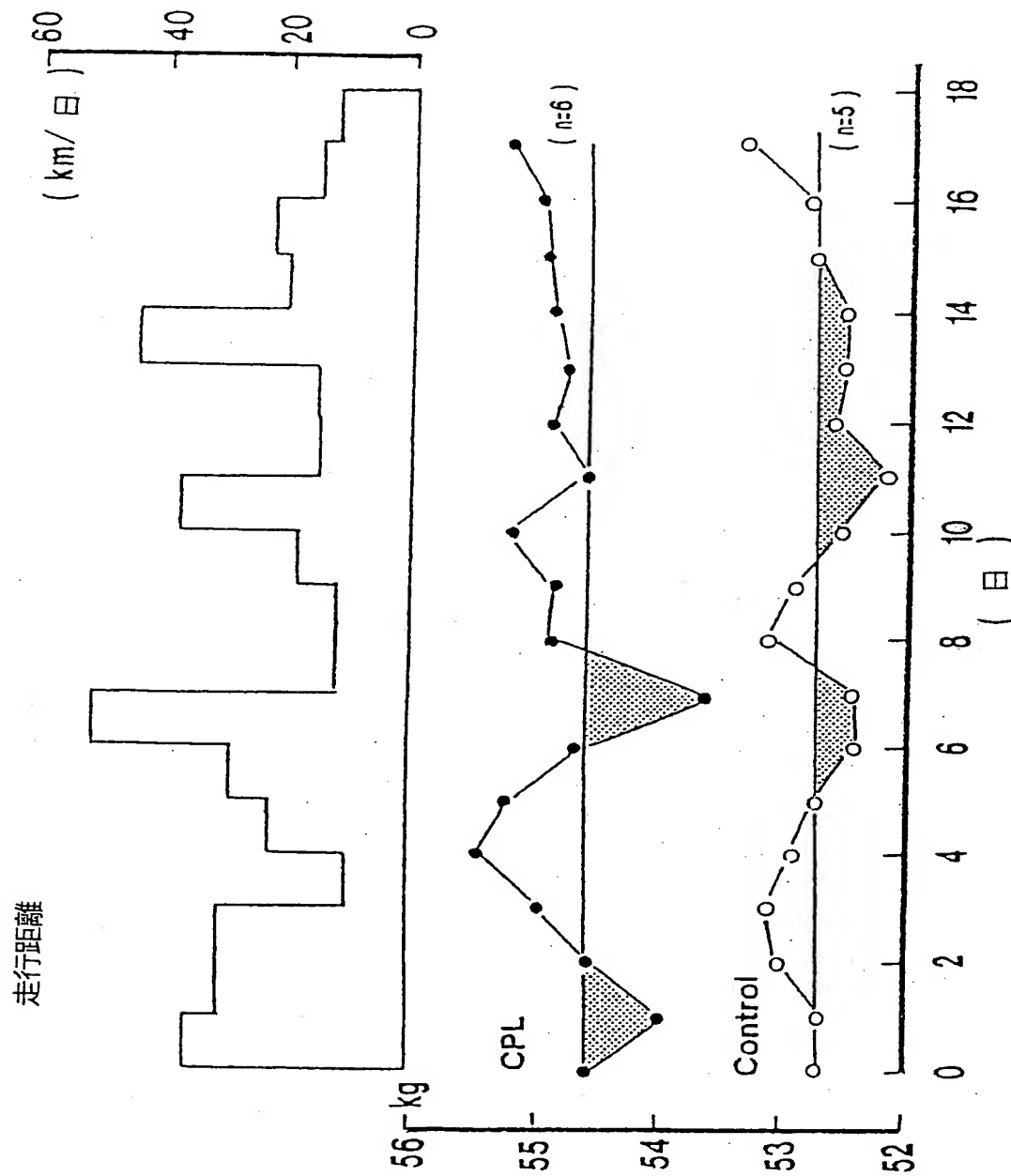


図2 CPL投与3週間のトレーニング量と体重の変化



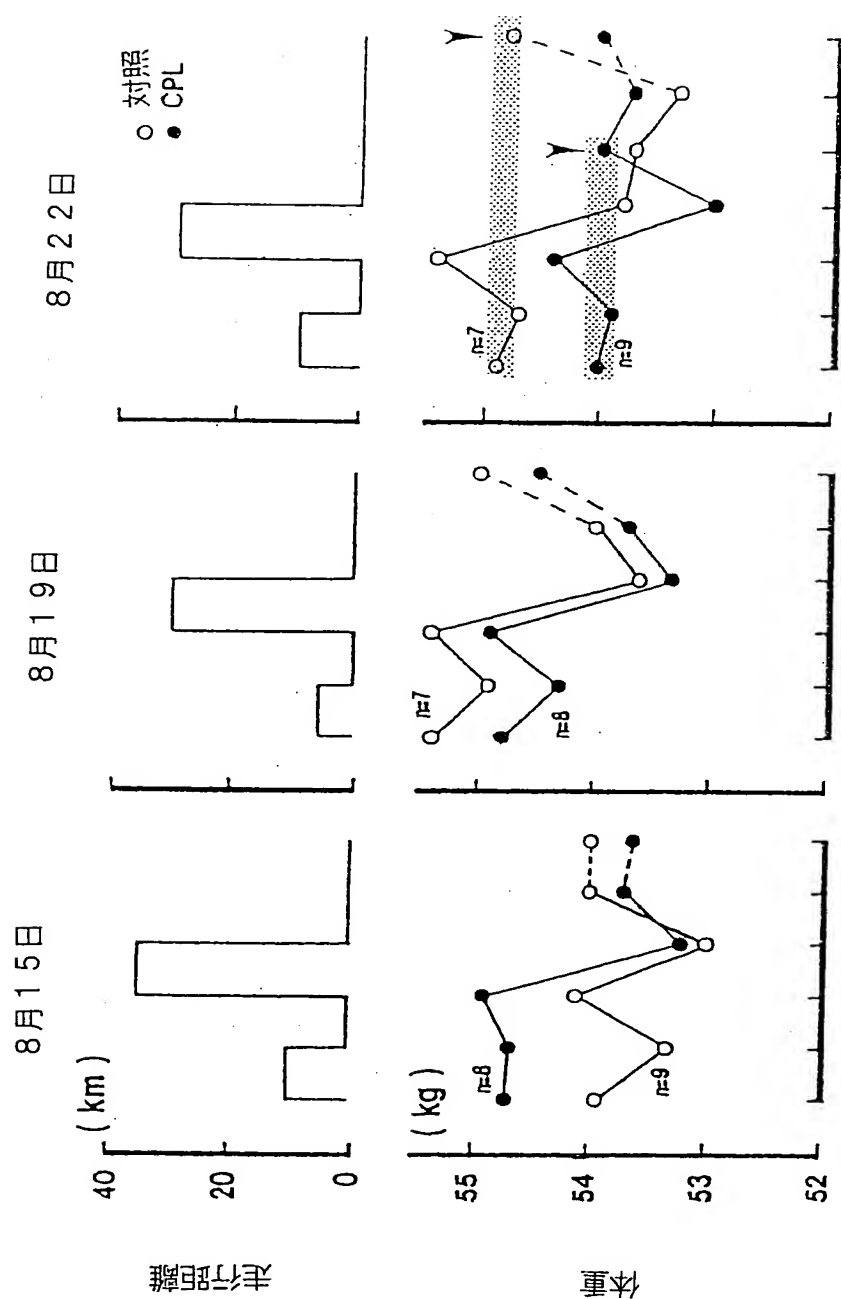


図3 体重の日内変化



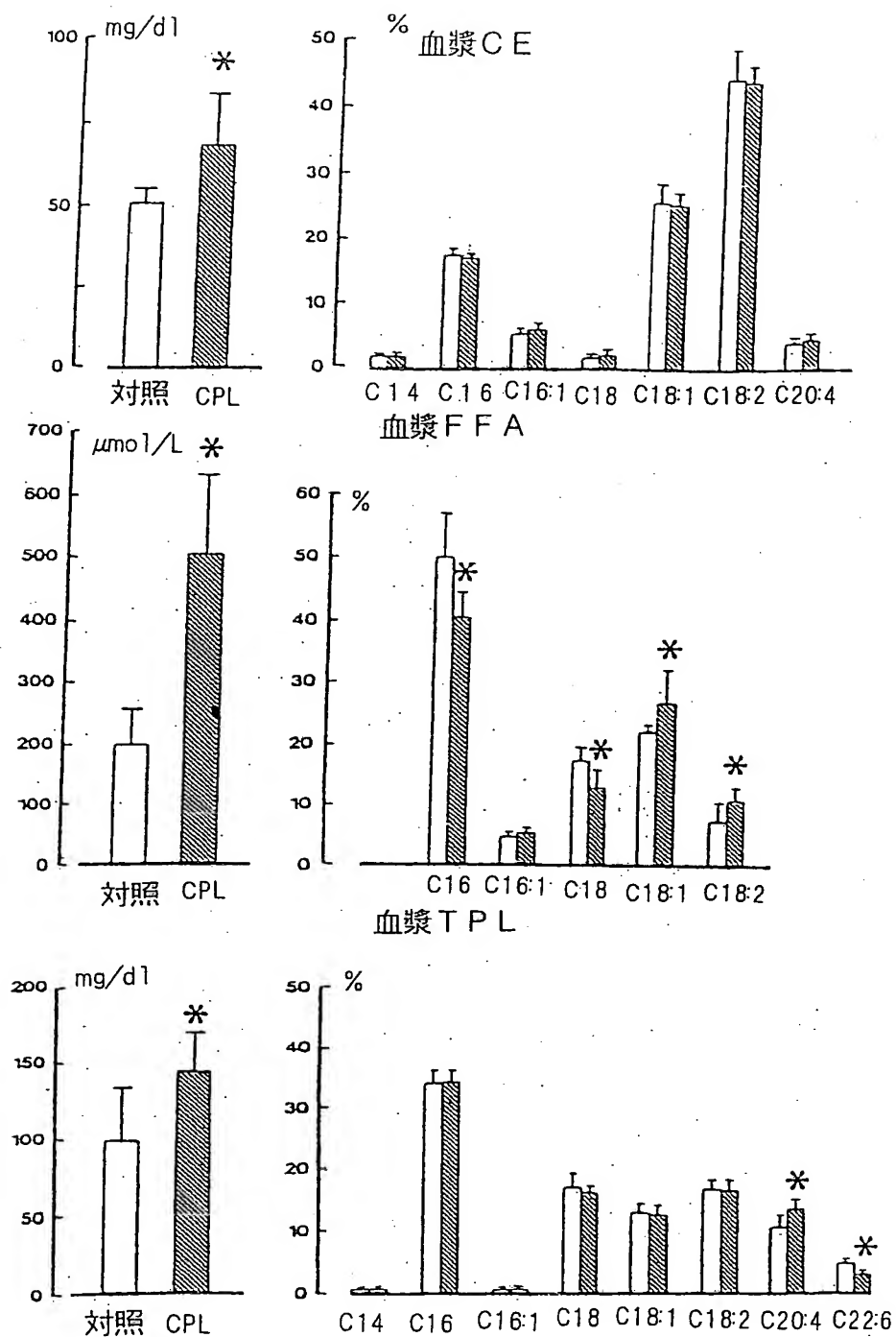


図 4 合宿 30 日後の plasma lipid の変化



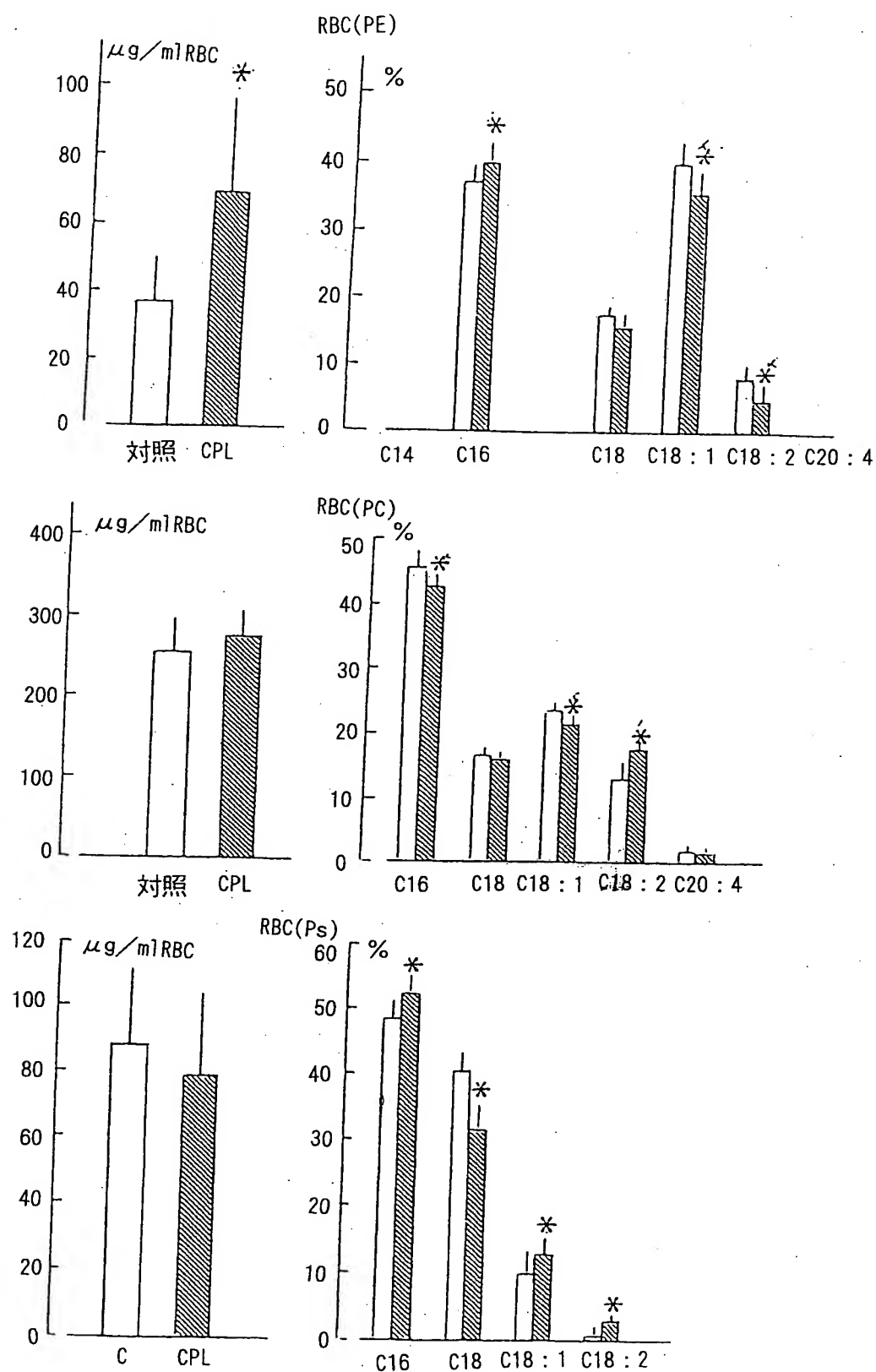
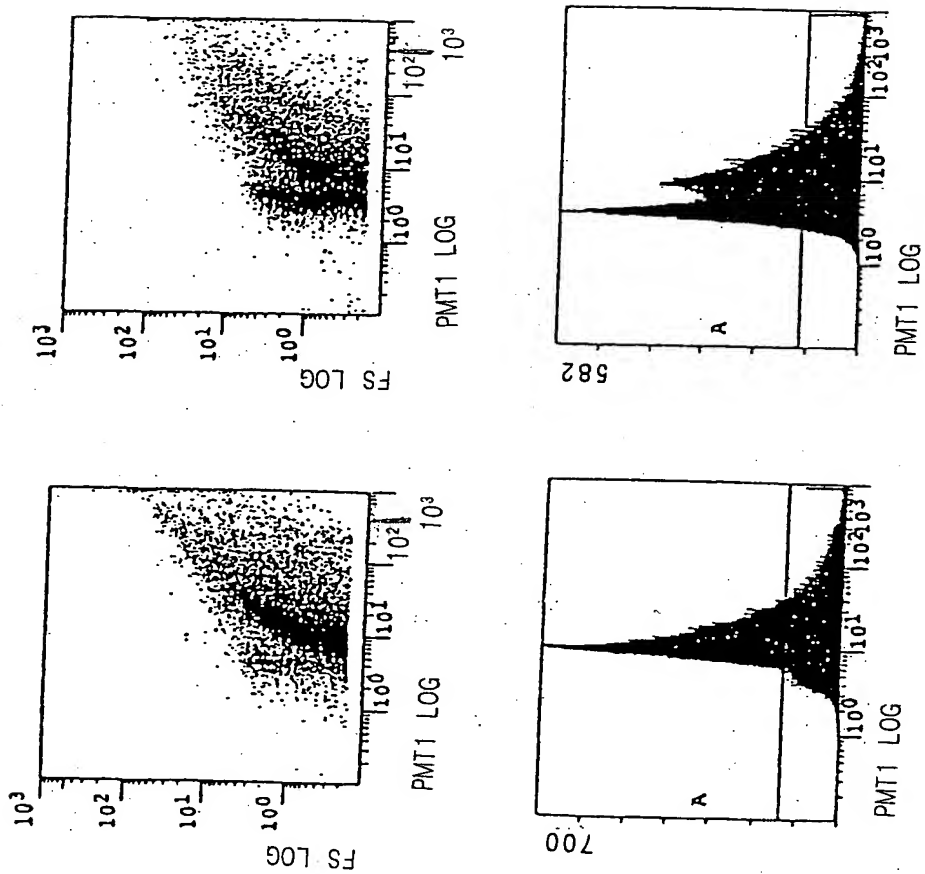


図5 赤血球脂質の変化



プラズマ粒子イメージ



対照

CPL

図 6 プラズマ粒子イメージ



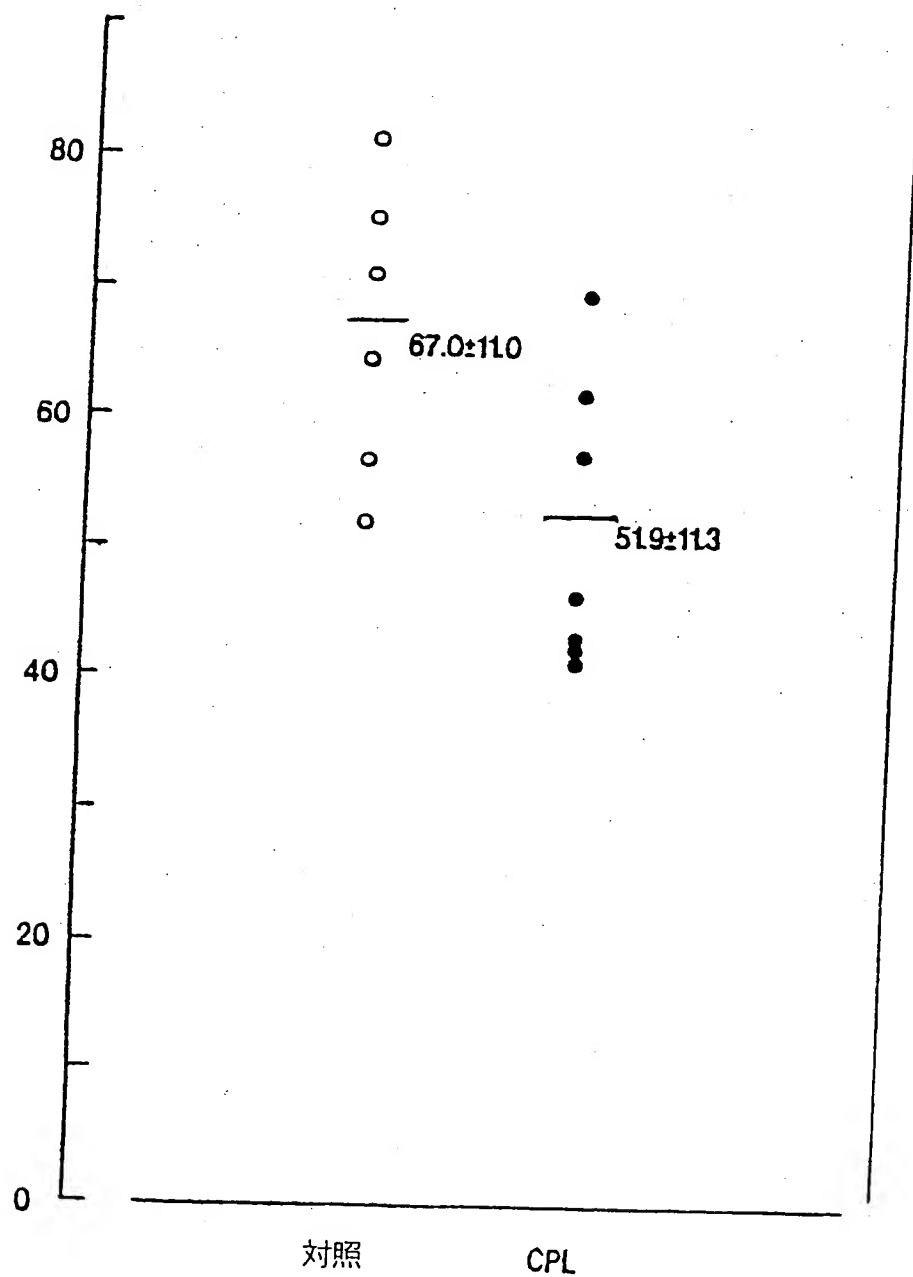


図 7 対照群と CPL 投与群における プラズマ粒子



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

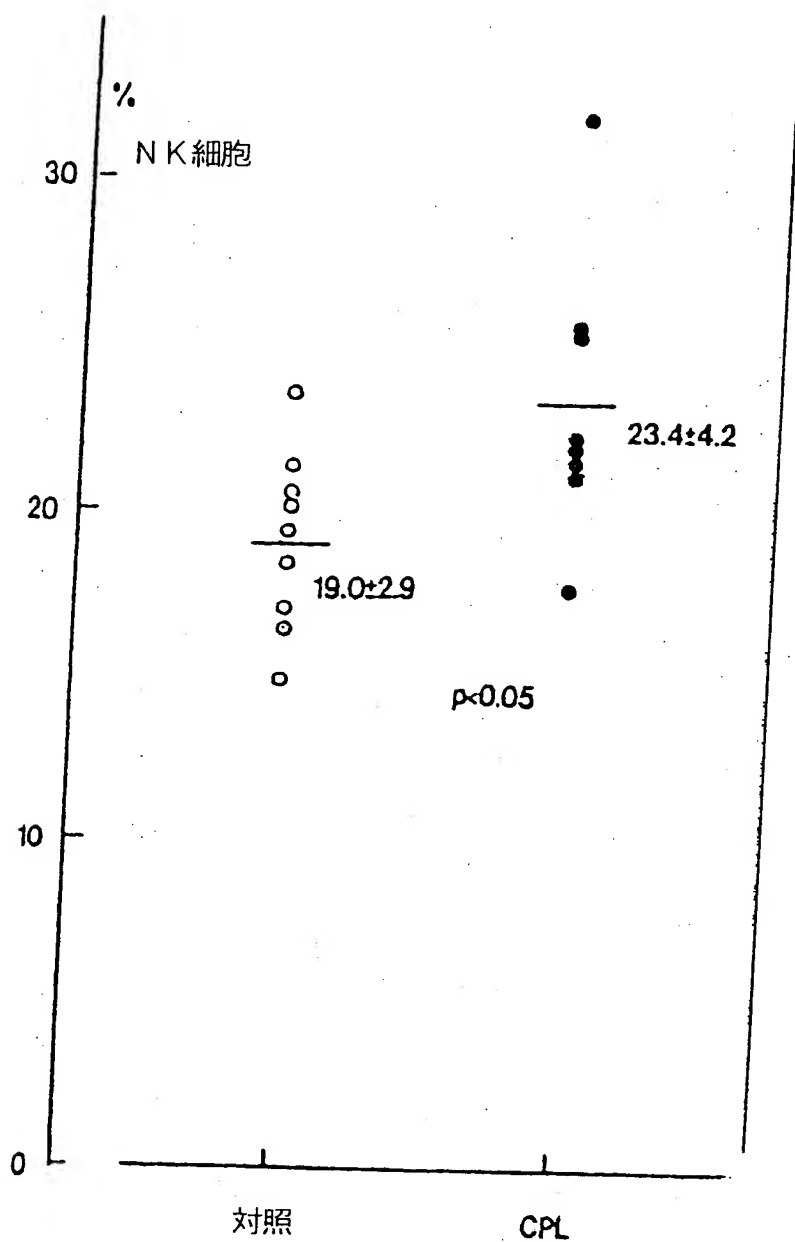


図 8 CD56 による NK 細胞 (%)



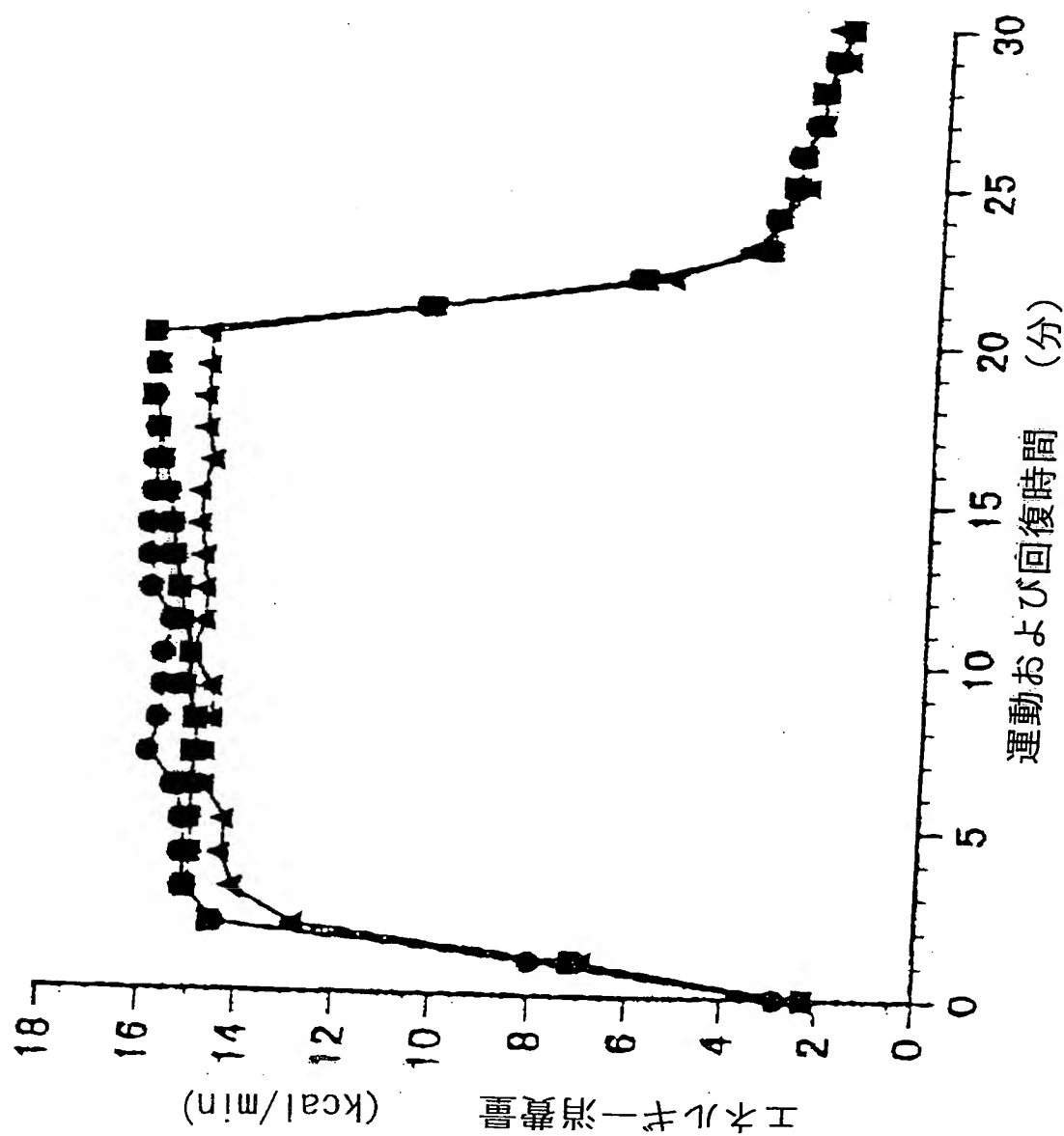


図9 エネルギー消費量の経時的変化



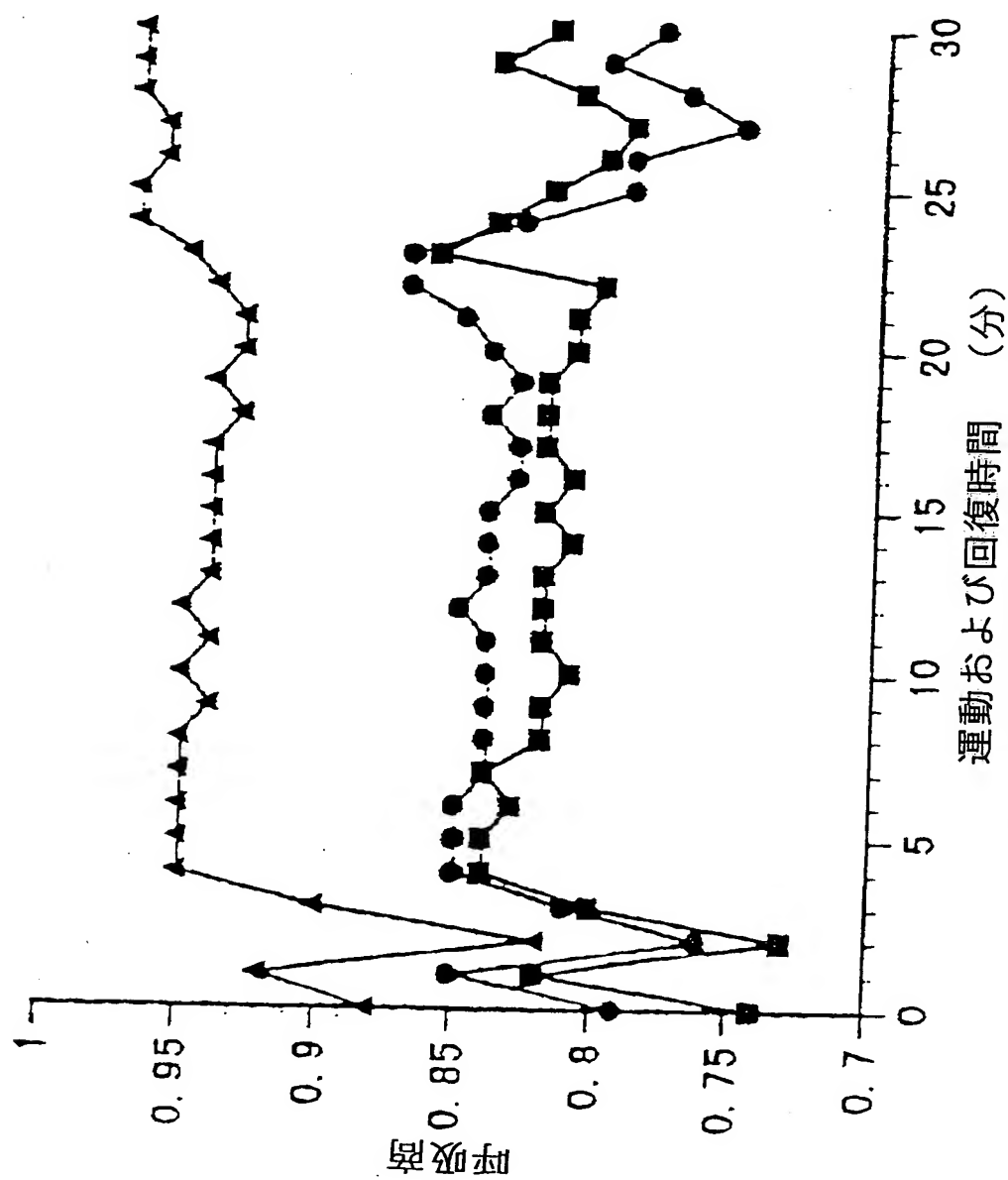


図10 呼吸商の経時的変化



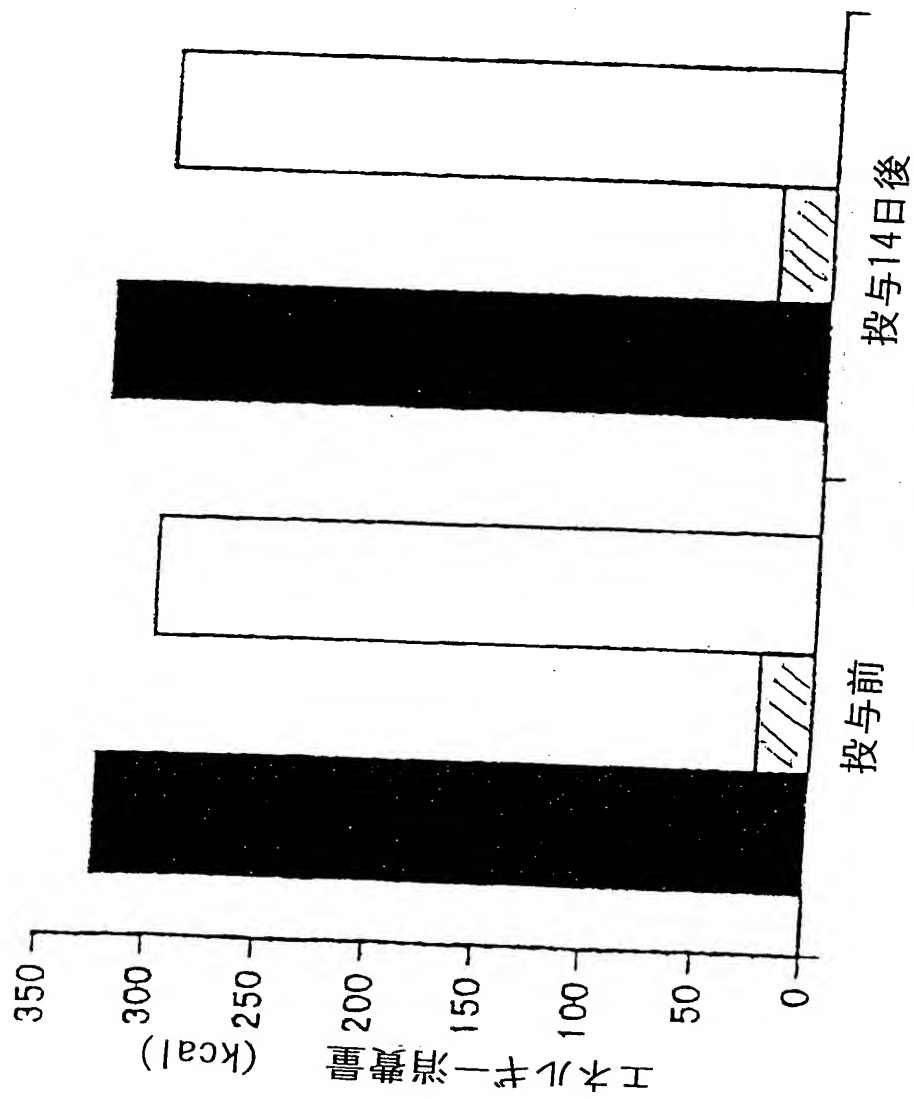
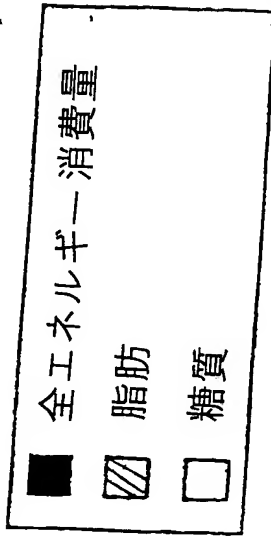


図11 エネルギー消費量の変化





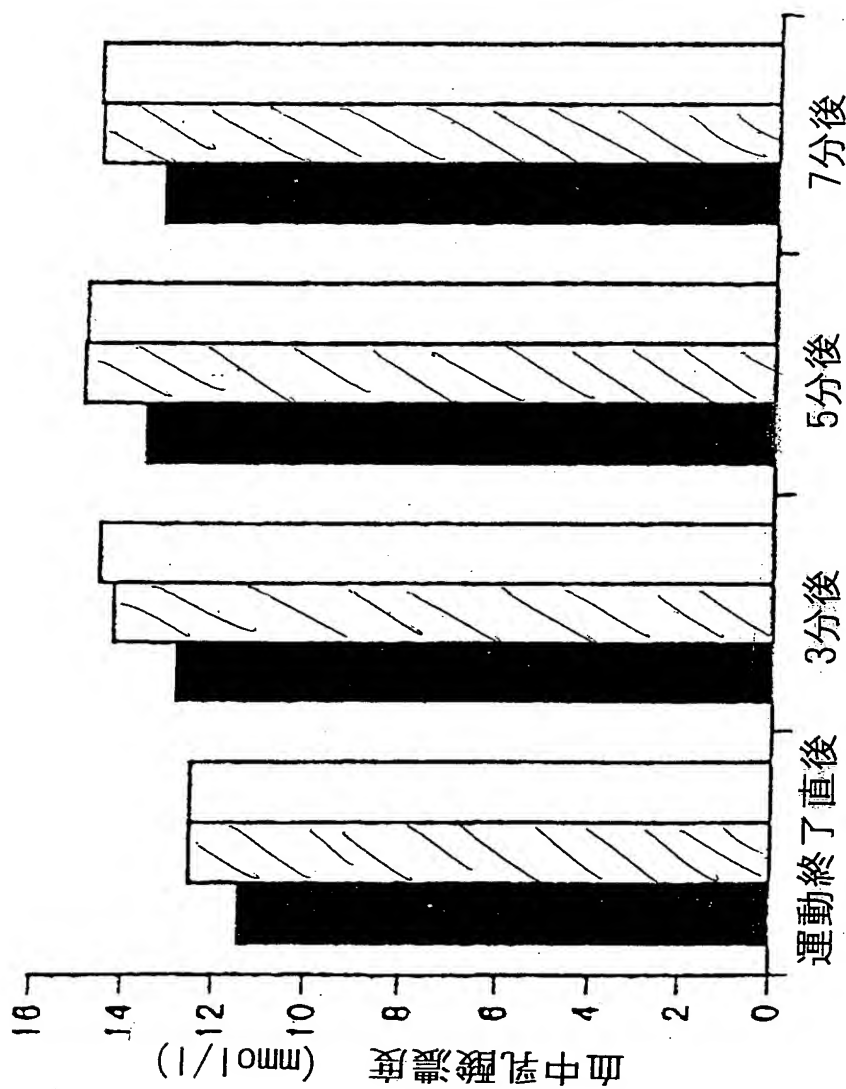


図12 血中乳酸濃度の変化(タイムトライアル時)

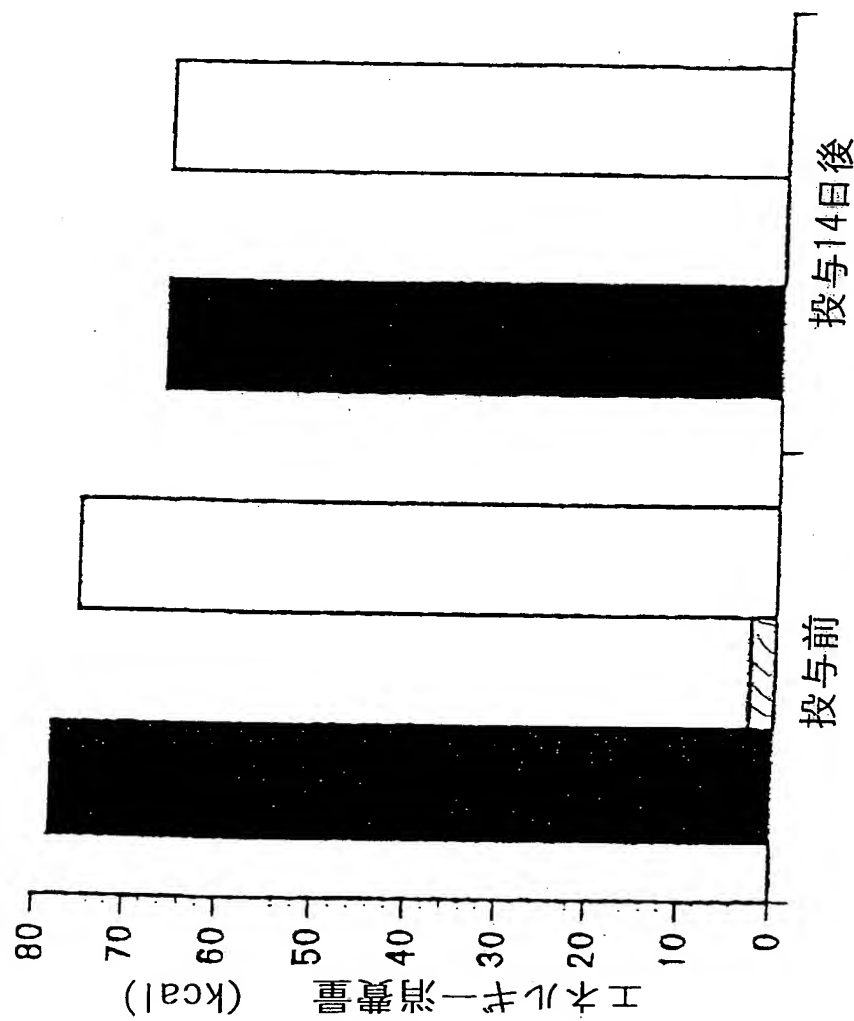
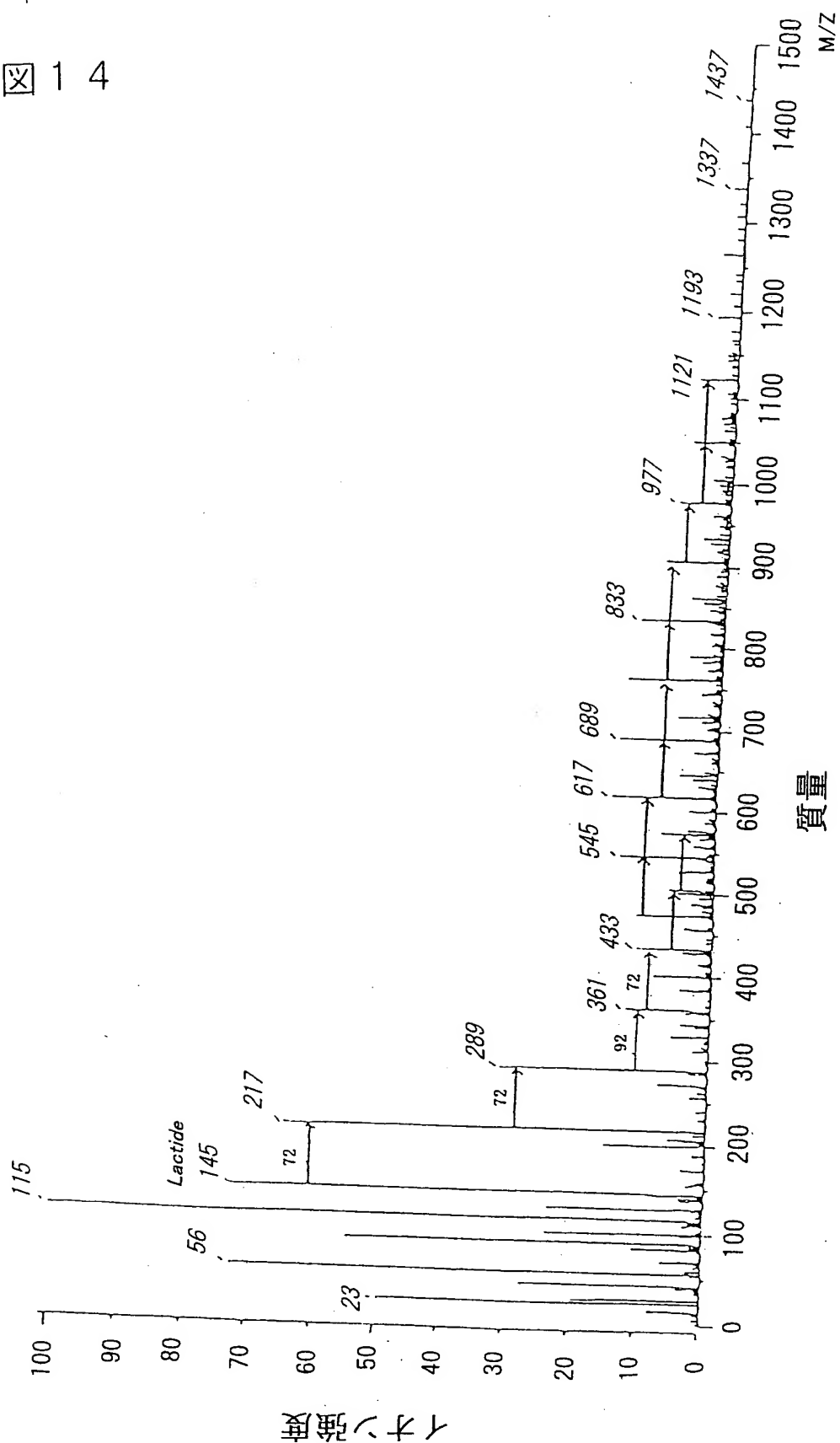


図13 エネルギー消費量の変化(タイムトライアル時)



図 14





国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第 40、41 条)
[P C T 1 8 条、P C T 規則 43、44]

| | | |
|---------------------------------------|--|--------------------------------|
| 出願人又は代理人
の書類記号 A 0 1 4 0 5 M A | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(P C T / I S A / 2 2 0)
及び下記 5 を参照すること。 | |
| 国際出願番号
P C T / J P 0 0 / 0 6 4 0 0 | 国際出願日
(日.月.年) 2 0 . 0 9 . 0 0 | 優先日
(日.月.年) 2 0 . 0 9 . 9 9 |
| 出願人 (氏名又は名称)

天藤製薬株式会社 | | |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第 41 条 (P C T 1 8 条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第 47 条 (P C T 規則 38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/765, A61P3/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/765, A61P3/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), JICST (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の
カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する
請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X
Y | J P, 6-336427, A (グローバルアート株式会社) 06. 12月. 1994 (06. 12. 94) 【要約】、【0038】、【0039】 (ファミリーなし) | 1-9
10-20 |
| X
Y | J P, 5-310581, A (興研株式会社) 22. 11月. 1993 (22. 11. 93) 【要約】、【0038】、【0039】 (ファミリーなし) | 1-9
10-20 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 12. 00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

須下 浩一

4 C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



C (続き). 関連すると認められる文献

| 引用文献の
カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する
請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| Y | WO, 98/39977, A1 (花王株式会社) 17. 9月.
1998 (17. 09. 98) Abstract
& EP, 970615, A1 | 10-20 |
| PA | JP, 2000-72680, A (株式会社主命堂) 07. 3月.
2000 (07. 03. 00) 【要約】、【特許請求の範囲】、
【0001】、【0008】
(ファミリーなし) | 1-20 |
| PA | JP, 2000-239171, A (東海教育産業株式会社)
05. 9月. 2000 (05. 09. 00) 【要約】
(ファミリーなし) | 1-20 |
| A | JP, 10-130153, A (株式会社主命堂) 19. 5月.
1998 (19. 05. 98) 【要約】
ファミリーなし | 1-20 |
| A | JP, 9-227388, A (長主 哲明) 02. 9月. 1997
(02. 09. 97) 【要約】
ファミリーなし | 1-20 |
| A | JP, 7-233061, A (グローバルアート株式会社) 05.
9月. 1995 (05. 09. 95) 【要約】
ファミリーなし | 1-20 |



PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



| | | |
|---|-----------|--|
| (51) 国際特許分類6
A23D 7/00, 9/00, A23G 3/00, A23C 13/14, A23L 2/38, A61K 31/23 | A1 | (11) 国際公開番号
WO98/39977

(43) 国際公開日
1998年9月17日(17.09.98) |
| (21) 国際出願番号
PCT/JP98/00926
(22) 国際出願日
1998年3月6日(06.03.98)
(30) 優先権データ
特願平9/57793
1997年3月12日(12.03.97) JP
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)
花王株式会社(KAO CORPORATION)[JP/JP]
〒103-0025 東京都中央区日本橋茅場町一丁目14番10号
Tokyo, (JP)
(72) 発明者 ; および
(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)
森 秀樹(MORI, Hideki)[JP/JP]
渡辺卓也(WATANABE, Takuya)[JP/JP]
〒314-0103 茨城県鹿嶋郡神栖町東深芝20
花王株式会社 研究所内 Ibaraki, (JP)
(74) 代理人
弁理士 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.)
〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル
Tokyo, (JP) | | (81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類
国際調査報告書 |
| (54) Title: FOOD CONTAINING FAT OR OIL

(54) 発明の名称 油脂含有食品

(57) Abstract
A food containing fat or oil which, when taken in the body, is less likely to accumulate as body fat, can be more actively utilized as energy, contributes to the storage of glycogen in the liver and muscles at the time of loss of physical strength, fatigue, exercise and the like, thereby offering recovery from fatigue, the furnishing of nutrition, the reinforcement of stamina and other effects, is excellent in the oxidation stability of the fat or oil contained therein, and is desirable in the sense of taste, such as dissolution in the mouth. The food comprises at least 0.5 % by weight of a partial glyceride comprising a fatty acid having 2 to 10 carbon atoms. | | |



(57) 要約

体内に摂取した場合に体脂肪として蓄積されにくく、しかもより積極的にエネルギーとして利用でき、且つ体力消耗時、疲労時、運動時等において、肝臓、筋肉のグリコーゲンの貯蔵等に寄与し、疲労回復、栄養補給、スタミナ増強などの効果を得ることができ、更に含まれている油脂の酸化安定性が優れ、且つ口溶け等の食感も良好な油脂含有食品を提供する。炭素数2～10の脂肪酸から構成される部分グリセリドを0.5重量%以上含む油脂含有食品である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|-----------|----|----------|----|------------|
| AL | アルバニア | FI | フィンランド | LT | リトアニア | SN | セネガル |
| AM | アルメニア | FR | フランス | LV | ラトヴィア | SZ | スワジランド |
| AT | オーストリア | GB | 英国 | MD | モルドバ | TD | チャド |
| AZ | アゼルバイジャン | GE | グルジア | MC | モナコ | TG | トーゴ |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GH | ガナ | MG | マダガスカル | TJ | タジキスタン |
| BB | バルバドス | GM | ギニア | MK | マケドニア共和国 | TM | トルクメニスタン |
| BE | ベルギー | GN | ギニア・ビサウ | | | TR | トルコ |
| BF | ブルキナ・ファソ | GW | ギニア・ビサウ | ML | マリ | TT | トリニダード・トバゴ |
| BG | ブルガリア | GR | ギリシャ | MN | モンゴル | UA | ウクライナ |
| BJ | ベナン | HU | ハンガリー | MR | マリタニア | UG | ウガンダ |
| BR | ブラジル | IE | アイルランド | MW | マラウイ | US | 米国 |
| BY | ベラルーシ | IL | イスラエル | MX | メキシコ | UZ | ウズベキスタン |
| CA | カナダ | IS | アイスランド | NE | ニジェール | VN | ベトナム |
| CC | 中央アフリカ共和国 | IT | イタリア | NL | オランダ | WU | ウイグル |
| CG | コンゴ | JP | 日本 | NO | ノルウェー | ZW | ジンバブエ |
| CH | スイス | KE | ケニア | NZ | ニュージーランド | | |
| CI | コートジボワール | KR | 韓国 | PL | ポーランド | | |
| CM | カメルーン | KZ | カザフスタン | PT | ポルトガル | | |
| CN | 中国 | LA | ラオス | PR | プエルトリコ | | |
| CU | キューバ | LC | セントルシア | RO | ルーマニア | | |
| CY | キプロス | LI | リヒテンシュタイン | RS | セルビア | | |
| CZ | チェコ | LR | リベリア | SE | スウェーデン | | |
| DE | ドイツ | LS | レソト | SG | シンガポール | | |
| DK | デンマーク | | | SI | スロベニア | | |
| EE | エストニア | | | SK | スロバキア | | |
| ES | スペイン | | | SL | シエラレオネ | | |



明細書

油脂含有食品

発明の詳細な説明

発明の属する技術分野

本発明は、油脂含有食品に関するものである。特に、本食品摂食時に体脂肪として蓄積されにくく、エネルギーとして利用しやすく、疲労時にスタミナ温存に寄与する食品を提供するものである。更に含まれている油脂の酸化安定性が優れ、且つ口溶け等の食感が良好な食品を提供するものである。

従来技術

人は必要なエネルギー源を主に糖質及び脂質から摂取しているが、現代の食生活ではカロリー摂取量が過剰となっているのが現状である。特に脂質はカロリー価も高く、過剰摂取では肥満を助長し、成人病等を引き起こす原因の一つと考えられている。しかし、体脂肪蓄積を抑制し、より積極的にエネルギーとして利用されるものとして有効的であり、且つ安定性や食感に優れたものはあまり知られていない。

J P - A 8 - 6 0 1 8 0 は油脂組成物が中鎖と長鎖脂肪酸基を含むジグリセリドを含み、効果として弱いながらも、体脂肪蓄積抑制の効果を有することを記載している。

J P - A 5 - 1 6 8 1 4 2 は油脂組成物が2本の長鎖脂肪酸基を含むジグリセリドを開示し、チョコレートのブルーム防止剤として利用している。

発明の開示

本発明者らは、体内に摂取した場合に体脂肪として蓄積されにくく、しかもよ



り積極的にエネルギーとして利用でき、且つ体力消耗時、疲労時、運動時等において、肝臓、筋肉のグリコーゲンの貯蔵等に寄与し、疲労回復、栄養補給、スタミナ増強などの効果を得ることができ、更に含まれている油脂の酸化安定性が優れ、且つ口溶け等の食感も良好な油脂含有食品の提供を目的として、油脂に関する栄養の代謝上の特徴に注目して研究を進めた結果、特定の中短鎖脂肪酸から構成される部分グリセリドは、上記の如きエネルギーとして利用しやすく、且つ体脂肪蓄積を抑制しやすい油脂であるという利点と共に、更に食感及び酸化安定性に優れていることを見出し、本発明を完成するに至ったものである。

本発明は、炭素数 2～10 の脂肪酸から構成される部分グリセリドを 0.5 重量%以上含む食品である。好ましくは、脂肪酸の炭素数が 8～10 である。

好ましい部分グリセリドがジグリセリドである。さらに好ましくは、ジグリセリドを構成する 2 本の脂肪酸のうち少なくとも 1 本が炭素数 8～10 の脂肪酸であり、またはジグリセリドを構成する 2 本の脂肪酸のうち少なくとも 1 本が炭素数 10 の脂肪酸であり、またはジグリセリドを構成する 2 本の脂肪酸が共に炭素数 8～10 の脂肪酸である。部分グリセリドがカプリン酸ジグリセリドであることがよい。

部分グリセリドを 0.5 より 85 重量%含む食品が好ましい。

他の好ましい食品では、部分グリセリドがジグリセリドであり、ジグリセリドを構成する 2 本の脂肪酸のうち少なくとも 1 本が炭素数 10 の脂肪酸であり、この部分グリセリドを 4.0 重量%以上含む。

食品の好ましい形態は飲料または経口投与剤である。

本発明は、油脂含有食品の油脂の全部または一部を部分グリセリドで置換した食品であって、この部分グリセリドが炭素数 2-10 の脂肪酸から構成され、かつ食品中におけるこの部分グリセリドの含有量が特に経口時に 0.5 重量%以上であ



る食品でもある。

本発明の食品を摂取することにより摂取者はエネルギーを補給される。また摂取者において、体脂肪の蓄積が抑制される。部分グリセリドはエネルギーとして燃焼しやすく、かつ内臓や脂肪組織への脂肪の蓄積が少ない。即ち、グリコーゲンが消費されず温存されやすくなる。よってグリコーゲンの貯蔵が改善される。特に油脂を含む 0.5 重量%以上の油脂を含む食品において部分グリセリドで置換するとこの効果はより顕著である。

本発明の食品を摂取すると、摂取しないときに比較して、グリコーゲンより他種の脂肪が優先的に燃焼し、よってグリコーゲンの減少が非常に少なくなる。

また、効果の顕著性から見て部分グリセリドは、上記作用効果以外に他の油脂（脂肪）の内臓や脂肪組織への蓄積を抑制しているかあるいは蓄積している脂肪の燃焼を促進している可能性が示唆される。

発明の詳細な説明

以下、本発明について詳細に説明する。

本発明において、部分グリセリドとしては、モノグリセリド、ジグリセリドが挙げられる。但し、炭素数 2～10 のモノグリセリドは、通常苦み等を有するため、食品として使用する場合、その風味を生かす食品にしたり、風味のマスキング剤との併用を行う必要が生ずることがある。一方、ジグリセリドは苦み等が弱く、食品への応用範囲が広く、この点で、モノグリセリドを多く含むよりはジグリセリドを多く含むほうがより好ましい。

また、前記脂肪酸は、炭素数 2～10 の脂肪酸で、酢酸、酪酸、カプロン酸、カプリル酸やカプリン酸等が挙げられる。炭素数が小さいと独特の風味を生ずる傾向にあり、風味のマスキング剤が必要となったり、また、その独特の風味を生か



した食品にする必要があり、風味が弱くて応用範囲の広い炭素数8～10のものがより好ましい。特に、ジグリセリドでは、2本の脂肪酸のうち1本は炭素数8～10の脂肪酸、特に炭素数10の脂肪酸であることが好ましく、さらに、2本とも炭素数8～10の脂肪酸であることがより好ましく、2本とも炭素数10であるカプリン酸ジグリセリドが最も好ましい。

本発明でいう食品とは、油脂を含んだ食品で、最終的に口にする形態のものを言う。本食品に含まれる部分グリセリドの含有量は、食品に対し0.5重量%以上、好ましくは1重量%以上、より好ましくは2重量%以上、更に好ましくは4重量%以上である。即ち、食品に対し0.5重量%以上の油脂を含むような比較的高カロリー食品に対し本発明の効果が顕著である。

本食品中の部分グリセリド以外の成分は、食用として使用できるあらゆる成分が使用可能である。

本食品の例としては、クッキーやビスケットなどの焼き菓子、ポテトチップなどの揚げ菓子、ケーキ類、アイスクリーム類、ソーセージやハンバーグなどの肉類、シチュー、フライや天ぷらなどの揚げ物、ジュースや栄養ドリンクのような飲料などがあげられる。また、クリーミングパウダー等もコーヒーや紅茶に入れた状態で必要量満たしていればよい。同様に、ドレッシングやマヨネーズ類は野菜等につけた状態で、またマーガリン類やファットスプレッド類ではパン等につけた状態で必要量満たしていればよい。

以上のような部分グリセリドが配合された本発明の食品は、体脂肪蓄積が極めて少なく、且つ極めて速やかにエネルギーに変換されやすい。更に、この作用が優先して行われるため、肝臓および筋肉中のグリコーゲンが温存されスタミナ保持等にも寄与できると考えられる。よって、疲労時、体力低下時や運動前、運動中、運動後などの栄養補給、疲労回復、スタミナ増強などに極めて効果的である。



本発明の食品としては、好ましくは経口投与剤である。剤型としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤およびシロップ剤等が挙げられる。これらの調剤には通常の腑形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。腑形剤としてはブドウ糖、乳糖などが、崩壊剤としてはデンプン、アルギン酸ナトリウムなどが、滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、硫酸パラフィン、タルクなどが、結合剤としてはジメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなどが用いられる。

実施例

以下に実施例をもって本発明の効果をより詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。尚、例中の％は特記しない限り重量基準である。

〔油脂の調製〕

固定化1, 3 位選択的リパーゼである市販リパーゼ製剤（リパーゼ商品名：「Lipzyme 3A」、ノボインダストリーA. S. 社製）を触媒として、カプリン酸とグリセリンをモル比2 : 1で混合、減圧しながら40℃で反応させた。リパーゼ製剤を濾別した後、反終品を分子蒸留にかけ、脱色、脱臭等の精製を行って、ジグリセリド85%、トリグリセリド15%の油脂を得た（油脂調製物A）。

ナタネ油分解脂肪酸を用いて上記と同様に処理し、ジグリセリド86%、トリグリセリド14%の油脂を得た（油脂調製物B）。

また、上記リパーゼ製剤を触媒として、オレイン酸モノグリセリド（O-95R：花王（株）製）1モルに、カプリン酸1モルを加えて、減圧しながら60℃で反応させた。リパーゼ製剤を濾別した後、反終品を分子蒸留にかけ、モノグリセリドや脂肪酸、カプリン酸-カプリン酸ジグリセリド成分を可能な限り除き、更に脱色、脱臭等の精製を行って、ジグリセリド80.9%（カプリン酸-カプリン酸ジグリセリド0.5%、カプリン酸-オレイン酸ジグリセリド50%、オレイン酸-オレ



イン酸ジグリセリド30%)、トリグリセリド19.1%の油脂を得た(油脂調製物C)。

また、上記リパーゼ製剤を触媒として、カプリン酸とパルミチン酸、グリセリンをモル比1:1:1で混合、減圧しながら60℃で反応させた。リパーゼ製剤を濾別した後、反終品を分子蒸留にかけ、モノグリセリドや脂肪酸、カプリン酸-カプリン酸ジグリセリド成分を可能な限り除き、更に脱色、脱臭等の精製を行って、ジグリセリド80.8%(カプリン酸-カプリン酸ジグリセリド0.5%、カプリン酸-パルミチン酸ジグリセリド51%、パルミチン酸-パルミチン酸ジグリセリド29%)、トリグリセリド19.2%の油脂を得た(油脂調製物D)。

また、上記リパーゼ製剤を触媒として、カプリン酸とカプロン酸、グリセリンをモル比1:1:1で混合、減圧しながら60℃で反応させた。リパーゼ製剤を濾別した後、反終品を分子蒸留にかけ、更に脱色、脱臭等の精製を行って、モノグリセリド1.1%、ジグリセリド84.6%(カプリン酸-カプリン酸ジグリセリド26.5%、カプリン酸-カプロン酸ジグリセリド42.3%、カプロン酸-カプロン酸ジグリセリド15.8%)、トリグリセリド14.3%の油脂を得た(油脂調製物E)。

尚、各油脂のグリセリド組成、脂肪酸組成は、以下に示す方法により分析した。

- ・グリセリド組成分布の測定

油脂をシリル化剤(関東化学社製、シリル化剤TH)にてシリル化した後、キャピラリーカラム(例えばJ&W社、DBTM-1)を装備した、水素炎イオン検出器付きのガスクロマトグラフィーにて分析し、得られたチャートのリテンションタイム及びピークエリア比より油脂中のグリセリド組成分布を求めた。

- ・脂肪酸組成の測定

「日本油化学協会編、基準油脂分析試験法」中の「2.4.20.2-77 脂肪酸メチルエステルの調製方法」、「2.4.21.2-73 脂肪酸組成」の方法に従い、ガスクロマ



トグラフィーにて分析した。得られたチャートのリテンションタイム及びピークエリア比より脂肪酸分布を求めた。

使用する油脂の組成を表 1 に示す。

実施例 1

油脂調製物 A、B、C、D それぞれのトコフェロール 600ppm 添加混合品について、酸化安定性及び口溶けの評価を行った。尚、酸化安定性は「日本油化学協会編、基準油脂分析試験法」中の「2.4.28 自動酸化に対する安定性試験 2.4.28.2-93 CDM 試験」に従い、120℃で行った。結果を表 2 に示す。

上記結果より、油脂調製物 A は、油脂調製物 B、C に比べて酸化安定性に優れていた。また、口溶けも良好であることから、いろいろな食品に使用しやすい汎用性の高い油脂であることがわかった。

実施例 2

各食餌とも 6 週齢 SD 系ラットを 8 匹用い、表 3 に示す餌をラットに与えて 3 週間飼育した。実験期間中の体重変化と 21 日目の体脂肪率変化を表 4 に示す。また、屠殺後の血清トリグリセリド量を表 5 に示す。

油脂 1 食餌群は他の油脂食餌群と比較し、血清トリグリセリド量が有意に低い。また、体脂肪率も同様の結果であることから、油脂 1 を用いた食餌では、内臓や脂肪組織への脂肪の蓄積が少ないことがわかる。

実施例 3

各食餌とも 6 週齢 SD 系ラットを 8 匹用い、表 6 に示す餌をラットに与えて 3 週間飼育した。また、飼育 14 日目からトレッドミルを用いてラットを毎日 1 回、30 分間の走行運動を付加した。

実験期間中の体重変化と 21 日目の体脂肪率変化、トレッドミル運動付加による運動持続時間を表 7 に示す。また、屠殺後の血清トリグリセリド量を表 8 に示す。



表 1

| | 油脂調製物 A | 油脂調製物 B | 油脂調製物 C | 油脂調製物 D | 油脂調製物 E | ナタネ油 | MCT |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|------|------|
| トリグリセリド | 15% | 14% | 19.1% | 19.2% | 14.3% | 98% | 100% |
| ジグリセリド | 85% | 86% | 80.9% | 80.8% | 84.6% | 2% | tr |
| モノグリセリド | tr | tr | tr | tr | 1.1% | tr | tr |
| カプロン酸 | tr | tr | tr | tr | 37 | tr | 1 |
| カプリル酸 | tr | tr | tr | tr | tr | tr | 1 |
| カプリン酸 | 100 | tr | 27 | 29 | 63 | tr | 99 |
| パルミチン酸 | tr | 4 | tr | 71 | tr | 4 | tr |
| ステアリン酸 | tr | 2 | tr | tr | tr | 2 | tr |
| オレイン酸 | tr | 59 | 73 | tr | tr | 59 | tr |
| リノール酸 | tr | 20 | tr | tr | tr | 21 | tr |
| リノレン酸 | tr | 10 | tr | tr | tr | 9 | tr |



表 2

| | 油脂調製物 A | 油脂調製物 B | 油脂調製物 C | 油脂調製物 D |
|-----|----------|---------|---------|----------|
| CDM | 60 hr 以上 | 5.2 hr | 8.1 hr | 60 hr 以上 |
| 口溶け | 良 好 | 良好 (液状) | 良 好 | 不 良 |

表 3

| | |
|-------------------|--------|
| 油脂 (以下の 4 種類の何れか) | 10% |
| カゼイン | 20% |
| ミネラル | 3.5% |
| セルロース | 4% |
| ビタミン | 1% |
| ポテトスターチ | 61.5% |
| 合計 | 100.0% |

油脂 1 : 油脂調製物 A

油脂 2 : 油脂調製物 B

油脂 3 : 油脂調製物 C

油脂 4 : ナタネ油

表 4

| 飼育期間 | 油脂 1 | 油脂 2 | 油脂 3 | 油脂 4 |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 0 日目
(体重 : g) | 213.4 ± 3.5 | 213.0 ± 6.7 | 214.2 ± 2.9 | 211.8 ± 3.9 |
| 14 日目
(体重 : g) | 311.8 ± 6.1 | 355.2 ± 9.0 | 341.5 ± 3.6 | 371.0 ± 5.5 |
| 21 日目
(体重 : g) | 337.2 ± 6.2 | 385.4 ± 8.5 | 363.0 ± 7.1 | 400.1 ± 9.2 |
| 体脂肪率
(% : 21 日) | 9.3 ± 1.1 | 15.5 ± 2.1 | 12.5 ± 1.1 | 18.4 ± 1.7 |



表 5

| 飼育期間21日 | 油脂 1 | 油脂 2 | 油脂 3 | 油脂 4 |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 血清トリグリセリド
mg/ml 血清 | 0.72 ± 0.25 | 1.40 ± 0.21 | 1.21 ± 0.19 | 2.21 ± 0.14 |



表 6

| | |
|----------------|--------|
| 油脂（以下の4種類の何れか） | 10% |
| カゼイン | 20% |
| ミネラル | 3.5% |
| セルロース | 4% |
| ビタミン | 1% |
| ポテトスターチ | 61.5% |
| 合計 | 100.0% |

油脂 5 : 油脂調製物 A 59%、ナタネ油 41% からなる油脂
(カプリン酸ジグリセリド 50%)

油脂 6 : 油脂調製物 B 58%、ナタネ油 42% からなる油脂
(ナタネ脂肪酸からなるジグリセリド 50%)

油脂 7 : 油脂調製物 C
(カプリン酸-オレイン酸ジグリセリド 50%)

油脂 8 : M C T 50%、ナタネ油 50% からなる油脂
(カプリン酸トリグリセリド 50%)

表 7

| 飼育期間 | 油脂 5 | 油脂 6 | 油脂 7 | 油脂 8 |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| 0 日目
(体重 : g) | 210.0 ± 3.9 | 211.5 ± 4.2 | 211.8 ± 3.0 | 212.5 ± 6.8 |
| 14 日目
(体重 : g) | 323.0 ± 6.5 | 351.2 ± 5.3 | 339.1 ± 4.3 | 345.0 ± 8.9 |
| 21 日目
(体重 : g) | 348.0 ± 6.1 | 375.3 ± 9.6 | 359.0 ± 6.7 | 368.5 ± 11.5 |
| 体脂肪率
(% : 21 日) | 12.8 ± 1.1 | 13.9 ± 1.2 | 14.0 ± 0.6 | 15.3 ± 0.4 |
| 運動持続時間
(分) | 41.0 ± 2.9 | 32.3 ± 3.2 | 36.5 ± 1.5 | 28.5 ± 2.1 |



表 8

| 飼育期間21日 | 油脂 5 | 油脂 6 | 油脂 7 | 油脂 8 |
|----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 血清トリグリセリド
mg/ml血清 | 0.76±0.09 | 1.43±0.20 | 0.96±0.09 | 1.26±0.10 |



上記の結果より、運動持続時間において油脂5食餌群は他の油脂食餌群と比べ向上した。また、体脂肪率においても油脂5食餌群は他の油脂食餌群と比べ低い値を示した。以上のことより、本発明の油脂を用いた食餌は、運動時に極めてエネルギーに変わりやすく、且つ体脂肪として蓄積しにくいことがわかった。

実施例 4

次に、飲料としての使用例を示す。表9に示す配合で油脂調製物Aを用いて乳化し、調製した。

結果は、乳化安定性が高く、風味的にも特に問題なく使用できることがわかった。

実施例 5

次に、小麦粉製品への使用例を示す。表10に示す配合で油脂調製物Aを用いてクッキーを常法により焼成した。

結果は、風味的に良好であると共に、焼成後の離型性もよく、通常の油脂と同等に使用できることがわかった。

実施例 6

次に、ホイップドクリームへの使用例を示す。表11に示す配合に従って、それぞれ油相（油性成分液）と水相（水性成分液）を調製した後、混合し、予備乳化を行った。得られた予備混合物を60℃においてホモゲナイザーで均質化処理した。次に得られた乳化物をUHT殺菌機（145℃、3秒；岩井機械工業（株）製）を用いて滅菌処理を行い、その後、更に70℃においてホモゲナイザーで無菌的に再均質化を行った。得られた乳化物を15℃まで冷却し、充填後、一昼夜エージングした。得られた乳化物を更に縦型ホイップマシーン（関東混合機工業（株）製）を用いてホイップし、ホイップドクリームを調製した。

結果は、ホイップドクリームの保型性や風味、食感が良好で、通常の油脂と同



表 9

| 成 分 | 食品組成物中の割合
(%) |
|-------------|------------------|
| 油脂調製物 A | 20.0 |
| 脱脂粉乳 | 3.5 |
| タンパク (ガゼイン) | 3.5 |
| 卵黄レシチン | 0.7 |
| フラクトース | 10.0 |
| L-バリン | 0.5 |
| L-ロイシン | 0.5 |
| L-イソロイシン | 0.5 |
| L-アルギニン | 0.5 |
| クエン酸 | 0.1 |
| アスコルビン酸 | 0.1 |
| 香料 | 0.1 |
| 水 | 60.0 |
| 合計 | 100.0 |



表 10

| 成 分 | 食品組成物中の重量
(g) |
|----------|------------------|
| 油脂調製物 A | 15.0 |
| コーンスターチ | 20.0 |
| 小麦粉 | 50.0 |
| バター | 5.0 |
| フラクトース | 15.0 |
| 食塩 | 0.5 |
| L-バリン | 5.0 |
| L-ロイシン | 5.0 |
| L-イソロイシン | 5.0 |
| L-アルギニン | 5.0 |
| 重曹 | 0.5 |
| 水 | 10.0 |



等に使用できることがわかった。

実施例 7

次に、ココア飲料への使用例を示す。表 1 2 に示す配合に従って、混合し、70℃にてホモゲナイザーで均質化処理を行い、ココア飲料を調製した。

結果は、風味的には適度な苦みを持ち、また乳化状態を特に問題なく、通常の油脂と同等に使用できることがわかった。

実施例 8

市販のゼラチン製カプセル 2 号（重量 53.3 mg）に、油脂組成物 A 又は E を 150 mg 詰め、常法により硬カプセル剤を調整した。

上記成分からなる硬カプセル剤皮組成の中に油脂組成物 A 又は E を 500 mg 常法により充填し、硬カプセル剤を製造した。



表 1 1

| | 成 分 | 食品組成物中の重量比 |
|--------|--|------------|
| 油
相 | 油脂調製物 A | 4. 8 |
| | パーム核硬化油 (IV = 2) | 17. 2 |
| | ステアリン酸モノグリセリド
(T-95; 花王 (株) 製) | 0. 1 |
| | オレイン酸モノグリセリド
(O-95R; 花王 (株) 製) | 0. 1 |
| 水
相 | 水 | 15 |
| | 含水結晶ブドウ糖 (昭和産業 (株) 製) | 10 |
| | サンマルト S ((株) 林原製) | 20 |
| | オリゴトース (液状)
(三和澱粉工業 (株) 製) | 28 |
| | 脱脂粉乳
(水分 3%, 乳糖 50% 品) | 4. 5 |
| | シヨ糖脂肪酸エステル
(DKエステル F-110, 第一工業
製薬 (株) 製) | 0. 2 |
| | ヘキサメタリン酸ナトリウム | 0. 1 |



表 1 2

| 成 分 | 食品組成物中の割合
(%) |
|-------------|------------------|
| 油脂調製物 E | 4. 8 |
| 脱脂粉乳 | 3. 5 |
| ココア末 | 1. 1 |
| 砂糖 | 12. 1 |
| コーンシロップ | 1. 5 |
| カラメル | 0. 6 |
| チョコレートエッセンス | 0. 4 |
| ゼラチン | 0. 2 |
| 水 | 75. 8 |

表 1 3

硬カプセル剤

| | |
|---------------|---------|
| ゼラチン | 70. 0 % |
| グリセリン | 22. 9 % |
| パラオキシ安息香酸メチル | 0. 15 % |
| パラオキシ安息香酸プロピル | 0. 15 % |
| 水 | 適量 |
| 計 | 100 % |



請求の範囲

- 1、炭素数 2 ～10の脂肪酸から構成される部分グリセリドを0.5 重量%以上含む食品。
- 2、脂肪酸の炭素数が 8 ～10である請求項 1 記載の食品。
- 3、部分グリセリドがジグリセリドである請求項 1 記載の食品。
- 4、部分グリセリドがジグリセリドであり、ジグリセリドを構成する 2 本の脂肪酸のうち少なくとも 1 本が炭素数 8 ～10の脂肪酸である請求項 1 記載の食品。
- 5、部分グリセリドがジグリセリドであり、ジグリセリドを構成する 2 本の脂肪酸のうち少なくとも 1 本が炭素数10の脂肪酸である請求項 1 記載の食品。
- 6、部分グリセリドがジグリセリドであり、ジグリセリドを構成する 2 本の脂肪酸が共に炭素数 8 ～10の脂肪酸である請求項 1 記載の食品。
- 7、部分グリセリドがカプリン酸ジグリセリドである請求項 1 記載の食品。
- 8、部分グリセリドを 0.5 より 85 重量%含む請求項 1 記載の食品。
- 9、部分グリセリドがジグリセリドであり、ジグリセリドを構成する 2 本の脂肪酸のうち少なくとも 1 本が炭素数10の脂肪酸であり、この部分グリセリドを 4.0 重量%以上含む請求項 1 記載の食品。
- 10、食品が飲料または経口投与剤である請求項 1 または 9 記載の食品。
- 11、請求項 1 に記載した食品を摂取し、摂取者の体内のグリコーゲンを温存する方法。



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00926

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A23D7/00, 9/00, A23G3/00, A23C13/14, A23L2/38, A61K31/23

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A23D7/00, 9/00, A23G3/00, A23C13/14, A23L2/38, A61K31/23

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | JP, 50-18001, B1 (Unilever N.V.),
June 25, 1975 (25. 06. 75)
& US, 3658555, A & DE, 1692541, A | 1-9, 11 |
| X | JP, 8-269478, A (Kao Corp.),
October 15, 1996 (15. 10. 96) (Family: none) | 1-11 |
| A | JP, 8-311483, A (Loders Croklaan B.V.),
November 26, 1996 (26. 11. 96)
& EP, 739592, A | 1-11 |
| A | JP, 8-60180, A (Kao Corp.),
March 5, 1996 (05. 03. 96) (Family: none) | 1-11 |
| A | JP, 4-300826, A (Kao Corp.),
October 23, 1992 (23. 10. 92) (Family: none) | 1-11 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
March 30, 1998 (30. 03. 98)Date of mailing of the international search report
April 7, 1998 (07. 04. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/00926

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A23D7/00、9/00、A23G3/00、A23C13/14、A23L2/38、A61K31/23

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A23D7/00、9/00、A23G3/00、A23C13/14、A23L2/38、A61K31/23

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の
カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する
請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | JP, 50-18001, B1 (ユニリーバー・ナームローゼ・ペンノートシャープ) 25. 6月. 1975 (25. 06. 75)
& US, 3658555, A & DE, 1692541, A | 1-9、11 |
| X | JP, 8-269478, A (花王株式会社) 15. 10月. 1996 (15. 10. 96) (ファミリーなし) | 1-11 |
| A | JP, 8-311483, A (ロードス・クロックラーン・ビー・ブイ) 26. 11月. 1996 (26. 11. 96) & EP, 739592, A | 1-11 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 03. 98

国際調査報告の発送日

07. 04. 98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之

4B 9165

電話番号 03-3581-1101 内線 3449



| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の
カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する
請求の範囲の番号 |
| A | J P, 8-60180, A (花王株式会社) 5. 3月. 1996
(05. 03. 96) (ファミリーなし) | 1-11 |
| A | J P, 4-300826, A (花王株式会社) 23. 10月. 19
92 (23. 10. 92) (ファミリーなし) | 1-11 |

